Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Marburg.

Zur Kenntnis der zentralen Wirkung des Uzarons.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen medizinischen Fakultät d. Universität Marburg

vorgelegt von

Eduard Theys
aus Bielefeld.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MARBURG
Buchdruckerei von Joh. Hamel
1916.

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
den 5. Dezember 1913.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Professor Dr. Gürber.

Meinem Vater!

Inhalts-Uebersicht.

	Seite
1. Einleitung	7—9
2. Orientierende Versuche	10—26
3. Die Angriffspunkte des Uzarons	27—43
4. Die reflexerregbarkeitsteigernde Wirkung des Uzarons	44—76
5. Die lähmende Wirkung des Uzarons	77—78
6. Die Beziehungen der Uzaronwirkung zu einzelnen Bestandteilen	79—84
7. Zusammenfassung	85—86

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556035_0105

Einleitung.

Seit im Jahre 1911 Gürber das aus den Wurzeln einer im ostafrikanischen Seengebiet heimischen Pflanze gewonnene Uzaron in den Arzneischatz einführte, hat dieses in der Aerztewelt eine durchaus günstige Aufnahme gefunden.

Bei den verschiedensten krankhaften Störungen des Intestinaltraktus hat das Uzaron eine ausgezeichnete Wirkung entfaltet. Besonders hat es bei allen diarrhoischen Erkrankungen Erfolge gezeitigt, die das Uzaron in vielen Fällen zu einem vollwertigen Ersatzmittel des Opiums machen. Wenn man von den überaus günstigen Resultaten hört, die mit dem Mittel in der ärztlichen Praxis erzielt wurden (Allert, Müller, Hirz, Waldow, Wieland*) u. andere, so ist man wohl geneigt, dem Uzaron eine Zukunft zu prophezeien.

Was nun einen unzweifelhaften therapeutischen Vorzug des Uzarons vor dem Opium ausmacht, das ist die Tatsache, daß das Uzaron innerhalb seiner therapeutischen Wirkungssphäre ein erregendes Mittel ist und nicht wie Opium lähmend wirkt.

*) Siehe Literatur 2—6.

Die unangenehm erschlaffenden Folgen der Opiummedikation, wie jedes Narkotikums, der lähmende, hemmende Einfluß auf alle geistigen und sensiblen Funktionen fehlt völlig bei der Eingabe von Uzaron, im Gegenteil äußert es eine tonisierende Wirkung in der Belebung des ganzen Organismus und in einer subjektiven Empfindung der Frische und des Wohlbehagens, das die Patienten übereinstimmend nach Gebrauch dieses Mittels angeben.

Die Wirkung von Uzaron auf den Verdauungstraktus, ferner der tonisierende Einfluß auf Herz und Gefäße, insbesondere des Splanchnikusgebietes, ist, wie die Arbeiten von Gürber (1), Frey (9), Hirz (11) und Loening (8) erwiesen haben, zu erklären durch die spezifisch sympathikotropen Eigenschaften des Uzarons, und zwar erregt das Uzaron die Sympatikusendigungen, ähnlich wie das Adrenalin (siehe Lit. 11), reizt speziell die hemmenden Splanchnikusendorgane im Darm und die vasomotorischen Nerven der Darmgefäße.

Außer dieser ausgesprochenen Wirkung auf das vegetative System entfaltet das Uzaron aber noch eine ausgesprochene Wirksamkeit gegenüber dem animalischen Nervensystem, dessen Nerven die willkürlich tätigen Organe versorgen. In dieses Wirkungsbild gehört ohne Zweifel jener tonisierende und belebende Einfluß, der sich in den klinischen Berichten findet.

Diese gegen das animalische Nervensystem gerichtete Wirkung des Uzarons war es, die neben der sympathikotropen Wirkung am meisten therapeutisch und pharmakologisch interessierte und zu einer eingehenden Analyse anregte.

Orientierende Versuche.

Um über das gesamte nervöse Wirkungsbild des Uzarons einen Ueberblick zu bekommen, machte ich zunächst eine Reihe von Versuchen an Fröschen mit verschieden großen Dosen.

Diese Experimente stellte ich in folgender Weise an: Uzaron wurde in Ringerflüssigkeit für Kaltblüter gelöst, neutralisiert und mittels Glaspipette in die seitlichen Lymphsäcke des Frosches eingeführt. Im allgemeinen verwandte ich frisch bereitete 1%ige Lösungen; bei älteren Lösungen, die ich auch einigemale anwandte, habe ich keine anderen Resultate gesehen wie bei den frisch bereiteten. Es ist das wichtig hervorzuheben, weil die sympathikotrope Wirkung bei älteren Lösungen nachläßt. Die Frösche, die ich bei diesen und den folgenden Versuchen benutzte, waren alle in lebensfrischem guten Gesundheitszustand. Irgend ein Unterschied im Verhalten gegen Uzaron zeigte sich bei Versuchen mit rana temporaria und rana esculenta nicht. Das Gewicht der verwendeten Tiere schwankte zwischen 30,0 und 50,0.

Versuch 1.

Eine rana temporaria männl. 39,0 schwer erhält um 9^{30} a. m. in die seitlichen Lymphsäcke 0,01 g Uzaron. Zehn Minuten nach der Applikation des Mittels zeigt das Tier eine bemerkenswerte Unruhe, die es unauf-

hörlich unter der Glasglocke umherspringen läßt, während bei dem Kontrolltier unter einer zweiten Glasglocke die anfängliche Erregung bald einer leichten Ermüdung Platz macht.

Atmung bei beiden Tieren ziemlich gleich.

10 h. Während der Kontrollfrosch jetzt ganz ruhig auf dem Teller sitzt, springt der Uzaronfrosch noch immer gegen die Wand der Glasglocke. Beim Stillsitzen zeigt er die Neigung, mit dem Oberkörper vornüber zu sinken, richtet sich aber immer wieder straff auf. Erschütterungen der Unterlage scheint er mehr als Reiz zu empfinden als das Kontrolltier.

10^{10} sitzt ruhig da, reagiert auf Erschütterungsreize noch mit Umherspringen. Mit dem Unterkiefer macht er eigentümliche schnappende Bewegungen, wobei er mit den vorderen Extremitäten Wischversuche am Maule ausführt, bis plötzlich mit einem Schrei, der deutlich an den Schrei des pikrotoxinvergifteten Tieres erinnert, typische Anfälle klonischer Krämpfe auftreten und zwar in allen Extremitäten; heftige tonische Krämpfe folgen und in anhaltenden tetanischen Streckkrämpfen erschöpft sich der Anfall. Die krampfhafte Erregung machte einem tief soporösen Zustand Platz. Bewegungslos, auch ohne zu atmen, liegt das Tier auf dem Rücken da mit schlaff ausgestreckten Beinen. Druck- und Schmerzreize konnten keinerlei Reaktion auslösen. Langsam und träge machte das Herz seine unregelmäßigen Kontraktionen (4—6 Herzschläge pro Min.)

Nach 2—3 Std. trat der Tod ein. Die Sektion ergab, daß das Herz in Systole stillstand. Die Injectionsflüssigkeit war vollkommen resorbiert.

Versuch 2.

Rana temporaria weibl. 32,0.

10^{15} Einspritzung in die seitlichen Lymphsäcke von 0,01 g Uzaron.

10^{30} heftige Erregung, unaufhörliches Umherspringen.

10^{41} schnappende Bewegungen des Maules, krampfhafte Atemzüge.

10^{50} Frosch sitzt still da, Oberkörper ist vornüber gesunken; der Tonus der Muskeln scheint nachzulassen.

11 h. Frosch erträgt Rückenlage, keine Atemzüge mehr beobachtet. Herzaktion langsam aber kräftig (5 Schläge p. min.), Reflexe schwach.

11^{10} brechen spontan heftige klon. und tonische Convulsionen aus, die 5 Minuten dauern. Dann liegt das Tier absolut gelähmt da.

1 h. absolute Lähmung.

Gegen Abend tot. Herz in Systole. Injektionsflüssigkeit vollkommen resorbiert.

Versuch 3.

Rana temp. männl. 34,0 bekommt 0,01 g Uzaron.

11 h. das Tier zeigt gleich nach der Injektion heftige motorische Unruhe, die fast plötzlich um 12^{2}

einem Stadium der Apathie weicht; allmählich sinkt dann der Oberkörper des Tieres nach vorn, flach liegen die vorderen Extremitäten der Unterlage auf; regungslos verharrt das Tier in der Rückenlage. Atmung und Herztätigkeit gut und kräftig.

3 h. der Frosch ist vollständig gelähmt, vermag die passiv gestreckten Extremitäten nicht mehr anzuziehen.

Gegen 7 h. exitus. — Injektionsflüssigkeit resorbiert. Herz steht still in Diastole.

Versuch 4.

Rana temp. 48,0 weibl. bekommt 0,01 g Uzaron.

12 h. Fünf Min. nach der Injekt. schlaffe Lähmung, Toleranz gegen Rückenlage.

12^{15} Auftreten heftiger 5 Min. dauernder ton. und klon. Krämpfe. Nach Ablauf der Krämpfe zeigen sich an den Extremitäten fibrilläre Zuckungen.

1 h. Frosch liegt schlaff da, keine Reflexe mehr. Herzaktion und Atmung sistieren.

Gegen 4 h. exitus. Herz in Systole. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

Versuch 5.

Frosch rana temp. 35,0 männl. erhält um 11^{20} 0,015 g Uzaron, ein zweiter Frosch rana temp. 38,5 männl. dient als Kontrollfrosch.

11^{30} beide Frösche sind frisch und lebhaft und springen spontan unter der Glasglocke umher.

12 h. während der Kontrollfrosch nur ab und zu noch einmal springt, ist das injicierte Tier von

einer eigentümlichen Unruhe, sitzt dann wieder mit gestreckten Vorderbeinen straff aufgerichtet da und reagiert bedeutend schneller und heftiger auf Erschütterungen und Reize als der Kontrollfrosch, auch auf das Drehen des Tellers reagiert das vergiftete Tier mehr. Pupillen bei beiden Tieren gleich weit.

1 h. Der Uzaronfrosch springt wohl noch spontan umher, zeigt aber nicht mehr die straffe aufrechte Sitzstellung. Die vorderen Extremitäten sind fast ganz ausgestreckt; der Kopf wird nur wenig von der Unterlage gehoben. Das Tier folgt nicht mehr der Drehung des Tellers.

2^{30}. Die vorderen Extremitäten liegen flach auf; deutliche Ataxie der Bewegungen.

3 h. liegt das Versuchstier apathisch da. Aus der Rückenlage kann es sich trotz heftiger Bemühungen nicht umdrehen.

3^{10} schnappende Bewegung des Unterkiefers, reagiert nicht mehr auf Reize. Das passiv extendierte Bein wird noch angezogen.

3^{20} krampfhaftes Aufreißen des Maules, macht spontan plötzlich einen krampfhaften Sprung, bei dem die Bewegungen aber unkoordiniert ausfallen. Es gelingt ihm noch einmal, sich langsam und unbeholfen aus der Rückenlage zu befreien.

4 h. liegt völlig schlaff da. Herzaktion regelmäßig, kräftig (8 p. min.), Atmung oberflächlich.

4^{15} zweimalige krampfhafte Zuckung der hinteren Extremitäten des sonst gelähmten Tieres.

4^{30} Herzakt. 6, einzelne fibrilläre Zuckungen am Bauch, reagiert nur auf starke Reize mit schwachen Bewegungen. Diese Bewegungen sind vielfach nur angedeutet und machen den Eindruck des gehemmten.

Gegen 7 h. exitus. Herz in Diastole. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

Versuch 6.

Rana temp. weibl. 37,0 bekommt 0,005 g Uzaron.

3^{30} Frosch zeigt gleich nach der Applikation große motor. Unruhe, beschleunigte Atmung, erhöhten Tonus; sitzt straff aufgerichtet da.

Ein Kontrollfrosch (34,7 schwer) bekommt die gleiche Flüssigkeitsmenge Ringerlösung injiciert. Dieser zeigt außer heftigem Umherspringen in der ersten halben Stunde keine Symptome.

3^{45} Das vergiftete Tier macht heftige Sprungbewegungen, die aber wenig zweckmäßig sind und den Charakter des Krampfhaften, Unkoordinierten tragen.

4 h. Allmählich wird der Frosch ruhig, der Vorderkörper sinkt nach vorn und ruht dem Teller auf, die vorderen Extremitäten werden weit ausgestreckt, der Unterkiefer hängt leicht nach unten. Von Zeit zu Zeit krampfhaft schnappende Bewegungen des Maules.

4^{30} plötzliches Hochspringen des Tieres mit ausfahrenden Bewegungen, eigenartige Zuckungen der hinteren Extremitäten.

5^{05} vermag sich nicht mehr aus Rückenlage zu befreien.

5^{30} Zuckungen in einzelnen Extremitäten.

6 h. das Tier ist gelähmt.

7 h. exitus. Herz in Diastole, Lymphsäcke leer.

Versuch 7.

Rana temp. 34,0 weibl. bekommt um 12^{30} 0,005 g Uzaron.

12^{45} deutliche Ataxie, ungeschicktes Umherspringen. Der Oberkörper des Tieres sinkt nach vorn.

1 h. das Tier macht einen stark benommenen Eindruck, reagiert aber noch auf Berührungsreize, erträgt die Rückenlage. Herzaktion sehr langsam, unregelmäßig (13 p. min).

2^{40} spontan treten bei dem Tiere fibrilläre Zuckungen auf, darauf klon. und ton. Convulsionen, krampfhafte Atembewegungen. Es gelingt, durch taktile und Erschütterungsreize die Zuckungen auszulösen. Das Krampfstadium dauert bis gegen 4 h., gegen Schluß noch einige heftige tetanische Streckkrämpfe und das Tier liegt absolut schlaff da, reagiert auf keinerlei Reiz mehr. Am Herzen sind 8 h abends noch einige schwach angedeutete Kontraktionen sichtbar. 10 h. status idem. Am anderen Morgen exitus. Herz in Systole.

Versuch 8.

Rana temp. 45,0 männl. bekommt 0,004 g Uzaron.

4^{20} Das Tier springt unaufhörlich unter der Glasglocke umher ohne irgendwelche Zeichen von

Ermüdung. Das Erregungsstadium hält bis 6^{10} an. Dann scheint ein Stadium der Ermüdung oder Erschlaffung einzutreten, während dessen sich der Frosch aber noch gut aus der Rückenlage umdrehen kann.

7 h. einzelne krampfartige Zuckungen.

8 h. der Frosch sitzt ruhig da, macht nur auf äußere Reize hin eine Bewegung.

Am anderen Tage erscheint das Tier vollkommen erholt.

Versuch 9.

Rana tempor. 43,0 weibl. erhält 0,003 g Uzaron.

10 h. das Tier springt lebhaft umher.

11 h. noch immer führt das Tier heftige Sprünge aus gegen die Wand der Glasglocke (während ein gleichgroßer Kontrollfrosch ganz ruhig dasitzt).

12 h. keine besonderen Symptome, abgesehen von der noch immer vorhandenen motor. Unruhe.

2 h. Frosch sitzt straff aufgerichtet da, reagiert auf jeden Reiz mit heftigem Umherspringen. Herzaktion und Atmung normal.

5 h. der Frosch bietet im wesentlichen dasselbe Bild wie das Kontrolltier.

Abends 9 h. Tötung des Tieres. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

Versuch 10.

Rana temp. 32,5 männl. erhält 0,0025 g Uzaron. 15 Min. nach Injektion Auftreten von heftigen Krämpfen, mit klon. Zuckungen beginnend und sich in strych-

ninartige Streckkrämpfe fortsetzend. Die Crampi dauern etwa 10 Min. Unmittelbar nach einem heftigen tetan. Streckkrampf ist keine Herzaktion mehr zu erkennen. Nach 7 Stunden scheint Erholung des Tieres eingetreten, jedoch macht das Tier einen erschöpften Eindruck. Am anderen Tage normales Verhalten des Frosches.

Versuch 11.

Rana esculenta 37,5 weibl. bekommt 0,0025 g Uzaron. Es fällt die erhöhte Lebhaftigkeit des Tieres auf, die einige Stunden anhält. Auch am folgenden Tage zeigt der Frosch noch dieselbe Frische und Lebhaftigkeit. Tötung des Tieres; Injektionsflüssigkeit ist bis auf wenige Tropfen resorbiert.

Versuch 12.

Rana temp. 40,0 männl. erhält 0,0025 g Uzaron. Frosch bietet das gleiche Bild wie im vorhergehenden Versuch: erhöhte Lebhaftigkeit und augenscheinlich geringere Ermüdbarkeit. Am Abend des anderen Tages Tötung. Injfl. resorbiert.

Versuch 13.

Rana esculenta 42,0 männl. bekommt 0,025 g Uzaron.

Um 10 h. heftiges Umherspringen.

10^{15} absolute Lähmung.

10^{3} mehrmalige kurzdauernde klon. Krämpfe, mit einer tetanischen Streckung schließend. An dieses

kurze Krampfstadium schließt sich wieder die schlaffe Lähmung an, der gegen 12 h. der exitus folgt.

Versuch 14.

Rana temp. 43,5 männl. bekommt 0,02 g Uzaron. 10 Min. nach Eingabe des Giftes liegt das Tier völlig gelähmt da, bis zum exitus, der nach einigen Stunden eintritt, keine Krämpfe beobachtet.

Versuch 15.

Die Dosis 0,1 g Uzaron tötet einen Frosch von 50,0 g Gewicht in wenigen Stunden. Es wird in dem Vergiftungsbild nur das Symptom der Lähmung beobachtet.

Ich habe mit den gleichen Gaben noch einige Versuche derselben Art angestellt; da sie aber in nichts von den zitierten abweichen, lasse ich die Protokolle hier weg.

Weil viele Arzneimittel quantitativ wesentlich anders wirken bei der Applikation per os, so stellte ich auch einige Versuche an bezüglich der Wirkung per os.

Versuch 16.

Rana temp. 32,0 männl. bekommt per os 2 ccm einer 1%igen Uzaron-Ringerlös. (= 0,02 g Uzaron).

9^{40} das Tier zeigt zunächst keine Besonderheiten.

10 h. gesteigerte motor. Unruhe.

11^{15} ist noch immer sehr unruhig, sitzt aber auch zeitweilig ruhig da, straff aufgerichtet, reagiert auf jede Erschütterung und Berührung mit heftigem Umherspringen.

1^{50} eigenartige spontan auftretende Zuckungen der hinteren Extremitäten.

3 h. das Tier ist noch immer leicht erregbar, die spontanen Bewegungen haben an Häufigkeit nachgelassen.

3^{50} kurzdauernde Krämpfe.

4^{10} leichte Apathie, aber keine Lähmung. Am anderen Tage erscheint das Tier vollkommen erholt.

Versuch 17.

Rana temp. 37,0 weibl. erhält per os 1 ccm einer 1%igen Uzaronlösung (= 0,01 g Uzaron). Das Tier zeigt im Anfang gesteigerte Erregbarkeit, gesteigerten Tonus, sitzt straff aufgerichtet da. Die erregende Wirkung ist auch nach 24 Std. noch deutlich vorhanden. Der Magen-Darm-Traktus des getöteten Tieres ist leer.

Versuch 18.

Rana esculenta 44,5 männl. erhält um 12^{30} per os 1 ccm einer 10%igen Uzaronlös. (= 0,1 g Uz.), sitzt anfangs ruhig da, sperrt dann mehrmals krampfhaft schluckend das Maul auf.

12^{50} deutlich setzt ein Stadium der Erschlaffung bei dem Frosche ein. Die Vorderbeine wie der vornübergesunkene Oberkörper ruhen dem Teller flach

auf; aus der Rückenlage vermag er sich nicht mehr aufzurichten, reagiert kaum noch auf Druck- und Erschütterungsreize.

1 h. es zeigen sich fibrilläre Zuckungen, dann spontan klon. und strychnin-krampfähnliche Convulsionen. Während der krampfhaften Streckstellung fibrilläre Zuckungen am ganzen Körper. Dauer der Krämpfe 5 Min. Das Tier stößt einzelne Schreie aus. Nach 20 Min. sind die Krämpfe noch durch Berührungs- und Schmerzreize auszulösen.

2^{20} das Tier liegt völlig gelähmt da. Herzaktion regelmäßig aber langsam (12 p. m.), Atmung sistiert.

2^{40} Würgbewegungen, es wird etwa $^1/_2$ ccm gelblicher Schleim erbrochen.

3 h. Frosch reagiert auf keinerlei Reize mehr.

4^{30} status idem. Herzaktion langsam aber kräftig (10 p. m.).

6^{30} exitus. Herz in Systole, Magen und Darm leer.

Versuch 19.

Rana temp. 37,0 weibl. erhält per os 0,5 ccm der 10%igen Uzaronlösung (= 0,05 g Uzaron).

10^{21} Bald nach der Eingabe gesteigerte Erregbarkeit, erhöhter Tonus.

11^{10} in Freiheit gesetzt springt das Tier in weiten elastischen Sprüngen ununterbrochen (etwa $^1/_4$ Std) im Zimmer umher, ohne die geringsten Ermüdungssymptome. Am anderen Tage findet sich das Tier noch in gesteigertem Erregungszustand.

Die per os vergifteten Frösche zeigen im wesentlichen dieselben Symptome, wie die injicierten Tiere. Nur verträgt das Tier viel höhere Gaben enteral als parenteral — ungefähr das 10fache — und die tonussteigernde Beeinflussung beherrscht das Symptomenbild. Zum Auslösen der Krämpfe sowohl wie der Lähmung mit nachfolgendem exitus waren schon recht beträchtliche Gaben nötig (0,06—0,1 g Uzaron).

Die wesentlichen Wirkungsphänomene, die bei all den angeführten Experimenten zur Beobachtung gelangten, sind: Erstens die gesteigerte Erregbarkeit des Tieres. Bei Gaben von 0,0025—0,01 g Uzaron trat diese Erregbarkeitssteigerung stets auf. In manchen Fällen zeigte sie das Bild der spontanen Erregung, in anderen Fällen eine gesteigerte Anspruchsfähigkeit auf äußere Reize. Bemerkenswert ist ferner die Tatsache einer gesteigerten Leistungsfähigkeit. Ein solcher Frosch zeigte fast gar keine Ermüdungssymptome trotz stundenlangen Umherspringens.

Ein weiteres wesentliches Symptom sind die Krämpfe. Auftretend nach Dosen von 0,005 bis 0,01 g Uzaron waren diese Convulsionen klonischer und tonischer Art. Gewöhnlich begann das Krampfstadium mit einigen klonischen Zuckungen, denen dann tonische folgten. Oefters sah ich strychninartige Krämpfe, häufig aber auch den typischen Pikrotoxinkrampf mit der eigenartig abducierten Beinstellung

(Fig. 1) und dem bekannten Pikrotoxinschrei. Vielfach wurden die Krämpfe eingeleitet oder gefolgt von einem über die ganze Muskulatur hinlaufenden Wogen und Flimmern der Muskeln, den sogenannten fibrillären Zuckungen. Obwohl die Gaben, bei denen die Krämpfe auftraten, meist letal wirkten, liegen doch auch einige

Fig. 1.
Schematische Darstellung zweier Krampfstellungen, wie sie nach Uzaronvergiftung beobachtet wurden.

Versuche vor, in denen eine Erholung des Tieres nach den Convulsionen gesehen wurde. Die Krämpfe traten auf entweder in unmittelbarem Anschluß an die motorische Uebererregtheit oder aber, und zwar in den meisten Fällen, ging dem Krampfstadium ein kürzeres oder längeres Stadium der Lähmung voraus. Dann setzten spontan die Krämpfe ein, die von sehr verschieden langer Dauer dann wieder der Lähmung wichen.

Damit hätten wir als drittes deutliches Hauptsymptom der Uzara-Wirkung, die Lähmung. Gaben von 0,02 g und darüber ließen nur die Lähmung, der dann der exitus folgte, in die Erscheinung treten. Kamen in dem Wirkungsbild des Uzarons Krämpfe und Lähmung zur Beobachtung, so handelte es sich meist auch um die letale Dosis. Nur bei wenigen Versuchen sah ich trotz ausgesprochener Crampi und Lähmung Erholung der Tiere eintreten.

Bezüglich der Größe der wirksamen Dosis geht aus diesen Versuchen hervor, daß bei subkutaner Applikation des Mittels beim Frosch die tötliche Dosis liegt zwischen 0,005—0,01 g (Frosch von 30,0—50,0 Gewicht), das entspräche einer Gabe von etwa 0,15 g pro Kilo Frosch.

Die maximale Dosis, d. h. jene Gabe, die imstande ist, den Gesamtwirkungseffekt ohne tötlichen Ausgang zu erzielen, dürfte sich auf etwa 0,002—0,004 g belaufen, also pro Kilo Frosch 0,04—0,08 g betragen.

Die minimalste Gabe, die Schwellendosis, d. h. jene geringste Menge, bei der ich überhaupt Erscheinungen, eben eine Veränderung im Verhalten des Frosches sah, liegt bei 0,001 g.

Die oft so verschiedene Wirkungsstärke des Uzarons bei meinen Versuchstieren, die einmal auftretenden Krämpfe bei einer Dosis, bei der in anderen Fällen keine Convulsionen gesehen wurden, ferner die zeitlich so ungleich auftretenden Krämpfe und Lähmungen, endlich die bei den verschiedenen Tieren so verschiedene Grösse der letalen Dosis, alle diese

Ungleichmäßigkeiten dürften mehr zurückzuführen sein auf Verschiedenheiten in der Resorptionsgeschwindigkeit, bedingt durch die raschere oder langsamere Störung der Zirkulation, oder auch auf andere die Resorption beherrschenden Faktoren, als auf individuelle Verschiedenheiten der Versuchstiere.

Bei 4 Versuchen sah ich nach Einspritzung von 2—4 Centigramm Uzaron in 1%iger Lösung nach wenigen Minuten Herzaktion und Atmung sehr schlecht werden, aber erst nach 4 Stunden den Tod eintreten. Ein anderer Frosch dagegen zeigte 15 Minuten nach Applikation von 2,5 ccm der obigen Lösung die heftigsten Convulsionen anfangs klon. und dann ton. Charakters, dabei schnappende Bewegungen der Kiefer und „Pikrotoxinschrei". Eine strychninkrampfartige Streckung beschloß schon nach 40 Min. das Leben dieses Frosches. Die Eröffnung der seitlichen Lymphsäcke dieses Tieres ergab, daß von den eingespritzten 2,5 ccm Uzaronlösung nur noch wenige Tropfen vorhanden waren, während die Sektion der anderen 4 Frösche in den Lymphsäcken noch einen großen Teil der injicierten Flüssigkeit vorfinden ließ. Daß aber nur eine mangelhafte Herztätigkeit den Grund für diese Verschiedenheit in der Resorption bildet, glaube ich verneinen zu können auf Grund von folgendem Versuchsergebnis:

Versuch 20.

Ein Frosch, rana temp., der trocken gehalten wurde und der infolgedessen einen direkt vertrock-

neten Eindruck machte, aber noch vollständig lebensfrisch war, erhielt 2 ccm einer 1 %igen Uzaronlösung in die seitlichen Lymphsäcke. Nach 15 Minuten Ausbrechen heftiger Krämpfe. Nach 1½ Stunden Lähmung und Tod. Sektion: die eingespritzte Flüssigkeit war vollkommen resorbiert. Es spielt somit der Wassergehalt der Gewebe eine nicht geringe Rolle bei der Resorptionsgeschwindigkeit und daher auch bei dem Wirkungsverlauf des Uzarons.

Sodann dürfte nicht unwesentlich für die schnellere oder langsamere Resorption die gefäßverengernde adrenalin-ähnliche Wirkung des Uzarons selbst sein*), die dann aber auch bei den verschiedenen Tieren in verschiedener Stärke zum Ausdruck zu kommen scheint.

*) Siehe Literatur No. 11.

Die Angriffspunkte des Uzarons am animalischen Nervensystem, und seine direkt erregende Wirkung.

Wenn ich eingangs dieser Arbeit hauptsächlich aus dem klin. Symptom der Tonussteigerung auf die spezifisch neurotrope Wirkung des Uzarons schloß, so findet in den oben angeführten Versuchen No. 1–21 diese Vermutung ihre volle Bestätigung. Verminderte Ermüdbarkeit, gesteigerte Beweglichkeit, Krämpfe und Lähmung, alles das spricht mit Sicherheit für den nervösen Angriffspunkt unseres Mittels.

Eine pharmakologische Beeinflussung des Nervensystems ist in allen seinen Teilen möglich. Am Zentralnervensystem resp. an den nervösen Zentren, an den motorischen und sensiblen Endorganen und an den nervösen Leitungsbahnen kann ein Pharmakon seinen Angriffspunkt finden.

Wie schon Hermann (13) und nach ihm viele andere Forscher experimentell erwiesen haben, kommen pharmakologische respektive toxische Wirkungen auf die Nervenstämme viel weniger vor als auf die nervösen Zentren und die nervösen Endapparate. Dies liegt zum Teil an der geringen Gefäßversorgung der Nervenstränge, zum Teil an der die Nervenfaser umhüllenden schützenden Nervenscheide, sowie zweifellos auch an einer spezifisch geringeren Empfindlichkeit der Nervenfaser.

Irgend eine Einwirkung des Uzarons auf den ausgeschnittenen Nervenstrang konnte ich mit den Dosen, die zum Hervorrufen der ganzen nervösen Erscheinungen am ganzen Tier zureichend waren, nicht feststellen, wie aus folgenden Versuchen hervorgeht.

Versuch 21.

Ein Froschunterschenkel mit lang herauspräpariertem Ischiadicus wird in ein Gefäß mit Ringerlösung gebracht, eine Nervenschlinge hängt in ein zweites Gefäß, das eine 0,2%ige neutrale Uzaron-Ringerlösung enthält. Der Nerv wird am zentralen Ende mit Induktionsschlägen gereizt. Eine Abnahme der Erregbarkeit ließ sich bei viertelstündlicher Reizung im Verlauf von 2 Stunden nicht bemerken.

Versuch 22.

Zur Illustration der Tatsache, daß der Nervenstamm durch schwache Uzaronlösung nicht beeinflußt wird, dient auch Kurve Fig. 2. Diese ist in der Weise gezeichnet, daß eine Nervenschlinge des Nerv-Muskelpräparates in 0,3%iger Uzaronlösung hing und alle 15 Sekunden mit maximalen Oeffnungsinduktionsschlägen gereizt wurde und zwar erst zentral von der Uzaron-Einwirkungsstelle und nachher zur Kontrolle peripher davon. Die Kurve zeigt keine wesentliche Aenderung in der Zuckungshöhe des zugehörigen Muskels. Sommer (14) sah allerdings bei Anwendung von stärkeren Lösungen (1 - 2 % Uzaron) eine

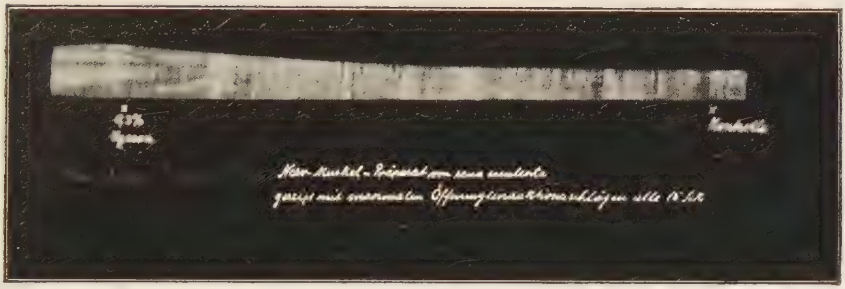

Fig. 2.

Abnahme der Erregbarkeit der Nerven, ja sogar totale Lähmung auftreten, die aber meist irreversibel war.

Bei den Lähmungserscheinungen, die ich durch Uzaron am ganzen Frosch beobachten konnte, muß jedoch eine Beteiligung der peripherischen motorischen Nervenbahnen als ausgeschlossen erachtet werden, da die hier zur Wirkung kommende Giftkonzentration den Nervenstamm nicht beeinflussen kann.

Es fragt sich nun aber, ob nicht etwa die erregende Wirkung des Uzarons zu den motorischen Nervenfasern in Beziehung steht. Eine derartige Wirkung des Uzarons wäre allerdings, soweit ich die Literatur beherrsche, ein Unikum und der einfache Versuch mit Durchschneidung des N. ischiadicus hat ergeben, daß die fibrillären Zuckungen ihren Ausgangspunkt nicht in den Fasern dieses Nerven haben können, weil der Durchschneidung des Nerven sofort die Ruhigstellung der von ihm versorgten Muskeln folgte. Es geht aber aus diesem Versuch auch hervor, daß der Sitz der fibrillären Zuckung auch nicht in den motorischen Nervenendigungen gelegen sein kann.

Anders liegt die Sache bezüglich der Lähmungserscheinungen und den motorischen Nervenendigungen. Denn nach den Versuchen von Sommer ist festgestellt, daß Uzaron die motor. Nervenendigungen lähmt. Diese Versuche wurden in der bekannten Weise des Curare-Versuches, dann aber auch am isolierten Nerv-Muskelpräparat und am künstlich durchströmten Hinterschenkelpräparat ausgeführt.

Sommer (14) arbeitete dabei in der Hauptsache mit Konzentrationen von 1 : 500.

Im Versuch 23, den ich am ganzen Tier mit der Dosis 0,005 g Uzaron anstellte, war dagegen überschlagsweise die wirksame Konzentration nur 1 : 8000, und doch ließ sich die Lähmung beobachten.

Versuch 23.

Einem Frosch rana temp. 38,5 wurde die A. iliaca rechts hoch im Becken unterbunden. Das Tier erhielt in die seitlichen Lymphsäcke 0,005 g Uzaron. Nach ½ Std. Auftreten von Krämpfen, nach 2 Std. Lähmung. Die sofort vorgenommene Reizung des freigelegten N. ischiadicus und der Muskulatur der beiden Extremitäten ergab beiderseits die gleiche Erregbarkeit von Nerv und Muskel, womit erwiesen ist, daß die Lähmung bei kleinen Uzarondosen ihren Sitz auch nicht in den motorischen Nervenendigungen haben kann.

Die Pharmakologie der sensiblen Nervenendigungen und Nervenzentren ist ein Gebiet, über das man durch die Versuche beim Frosch kaum zureichenden Aufschluß erhalten kann. Ich will daher hier dieser Frage der Uzaronwirkung nicht nähertreten.

Soviel konnte ich jedoch am eigenen Körper feststellen, daß Uzaron bei Applikation auf Haut und Schleimhaut keinerlei Reizwirkung ausübt. Dagegen

bemerkte ich beim Aufbringen von Uzaron auf Lippen und Zunge jenes Gefühl des Pelzigseins, der Gefühllosigkeit, wie es nach dem Aufpinseln von Cocaïn beobachtet wird. Diese Erscheinung spräche für die Möglichkeit einer Lähmung der sensiblen Endorgane, worauf später noch zurückzukommen sein wird.

Es unterliegt nach den vorstehenden Ausführungen keinem Zweifel, daß Uzaron eine motor. lähmende Wirkung hat, deren Angriffspunkt nicht in den Nervenbahnen, den Nervenendigungen und den Muskeln liegt, obgleich sie durch Uzaron auch gelähmt werden können, sondern die ihren Sitz im Zentralnervensystem haben muß. Und ebenso dürfen wir den Schluß ziehen, daß auch die erregenden Wirkungen des Uzarons nicht peripher, sondern zentral angreifen, was auch durch Versuch 24 bewiesen wird.

Versuch 24.

Versuchstier: rana temp. 37,0 männl. Es wurde bei dem Frosch die A. iliaca rechts hoch im Becken unterbunden. Dann bekam das Tier 0,01 g Uzaron eingespritzt.

10 Minuten nach Applikation des Uzarons starkes Erregungsstadium, dem nach weiteren 10 Min. heftige Krämpfe und fibrilläre Zuckungen folgten. Die rechte untere Extremität des Frosches nahm geradeso wie die andere Extremität an den Krämpfen teil.

Die vollständige Zerstörung des Rückenmarks und Gehirns ließ sofort die Krampferscheinungen, auch die fibrillären Muskelzuckungen, aufhören.

Arzneistoffe können ihre Wirkungen auf das gesamte Zentralnervensystem oder nur auf einzelne Teile desselben haben und zwar in Erregbarkeit steigerndem, in erregendem oder in lähmendem Sinne; es kann die receptive Sphäre des Zentralnervensystems besonders betroffen sein oder die produktive. Die experimentelle Analyse der Wirkungen auf das Zentralnervensystem erfolgt 1. durch Ausschaltung des ganzen oder größerer Teile des Zentralnervensystems, 2. durch lokale Applikation des wirksamen Stoffes und 3. durch die Erscheinungen am Reflexbogen.

Nach diesen Gesichtspunkten ist im folgenden auch die zentrale Wirkung des Uzarons analysiert worden.

Was bei dem Gesamtwirkungsbild unseres Mittels besonders interessiert, weil in direkter Beziehung stehend zu dem therapeutischen Effekt des Uzarons, sind: Die Tonussteigerung, die lebhaftere Beweglichkeit bei scheinbar geringerer Ermüdbarkeit, die erhöhte Erregbarkeit und die Krämpfe.

Es fragt sich nun, ob die gesteigerte Tätigkeit des Zentralnervensystems nur auf gesteigerter Erregbarkeit wie beim Strychnin beruht oder ob es sich handelt um direkte Erregung motorischer Zentren,

deren stärkster Ausdruck die spontan einsetzenden Krämpfe und die fibrillären Zuckungen sein würden, oder ob beides gleichzeitig vorliegt.

Auch beim Uzaron wird, wie ich weiter unten an zahlreichen Versuchen nachweisen werde, die Erregbarkeit der reflexübertragenden Apparate im Rückenmark gesteigert wie beim Strychnin. Aber es findet beim Uzaron auch eine direkte Erregung der motorischen Ganglien allein statt; es besitzt das Uzaron auch krampferregende Wirkungen an den Rückenmarkszentren, geradeso, wie dies Luchsinger (15) für das Pikrotoxin nachgewiesen hat, denn es stellten sich auch Krämpfe und fibrilläre Zuckungen ein, wenn die Haut des Frosches nach Poulsson's (16) Vorgange durch eine 5%ige Cocaïnlösung anästhesiert wurde, wenn also äußere Reize nach Möglichkeit ausgeschaltet waren. Diese Convulsionen waren allerdings weniger heftig.

Bei den weiter unten registrierten Versuchen über die Bestimmung der Reizschwelle und Reflexerregbarkeit sah ich bei genügend großen Dosen auch beim Reflexfrosch das gleiche Symptomenbild der Konvulsionen, klonische und tonische Krämpfe und fibrilläre Muskelzuckungen auftreten, wie beim unversehrten Tier. Wie die Sektion der Reflexfrösche ergab, ging der Schnitt, den ich zur Abtrennung des

Rückenmarkes vom Hirn ausführte, durch die Medulla oblongata (Fig. 3); es muß also die Stelle oder die Stellen, von wo aus Krämpfe ausgelöst werden, sich finden im unteren Teil der Medulla oblongata oder aber in tiefer gelegenen Partien des Rückenmarks. Während nach den Versuchen von Prévost und Batelli (17) bei ausgewachsenen Hunden und Katzen klonische Krämpfe sich nur auslösen ließen von der motorischen Rindenregion, konnte Samaya (18) bei Fröschen ein Krampfzentrum viel tiefer lokalisieren; er löste sogar vom Rückenmark aus klon. Krämpfe aus.

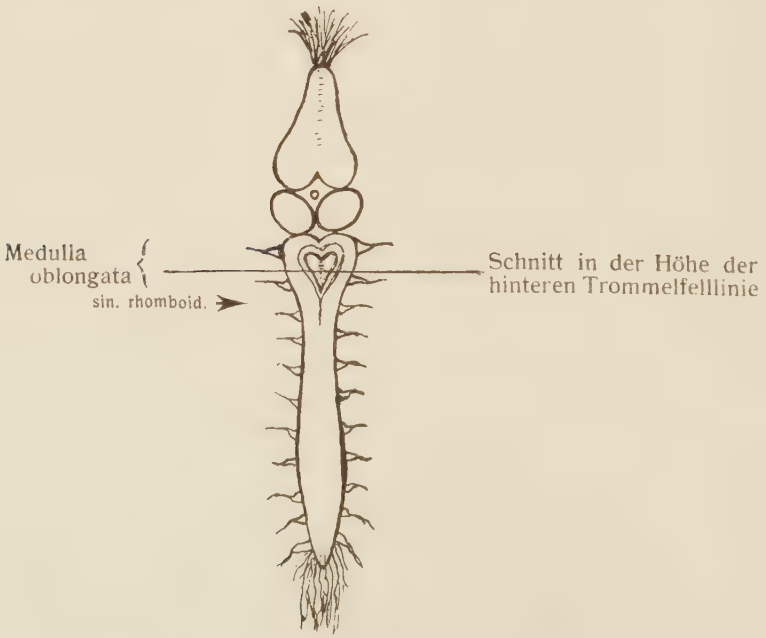

Fig. 3. Zentralnervensystem des Frosches.

Heubel (19) findet bei seinen ausgedehnten Versuchen über das Krampfzentrum des Frosches, daß ein solches Zentrum gelegen ist an einer circumscripten Stelle der Medulla oblongata und zwar am unteren Teile des Sinus rhomboideus. Von jener Stelle aus konnte Heubel allgemeine Krämpfe der Körpermuskulatur auslösen, sei es nun, daß er diese Stelle direkt mechanisch oder chemisch reizte, oder aber dadurch, daß er dort gewisse spezifisch wirkende Stoffe auftrug. Heubel experimentierte am freigelegten Rückenmark. Wie er es ausdrücklich fordert, nahm ich zu diesen Versuchen nur höchst reizbare frische Tiere, die durch die voraufgehende Operation möglichst wenig erschöpft waren. Die Erscheinungen bei diesen Versuchen, bei denen ich etwas Uzaronlösung auf das freigelegte verlängerte Mark brachte, waren denen außerordentlich ähnlich, die Heubel sah bei der direkten mechanischen Reizung der nach hinten gerichteten Spitze des Sinus rhomboideus oder des hinteren Teiles der Rautengrube selbst. Bei direkter Reizung dieser Stelle mit einer Nadel gelang es mir trotz mehrfacher Versuche nicht, Krämpfe auszulösen; wohl aber folgten auf jede Berührung des Rückenmarks fibrilläre Zuckungen.

In Anlehnung an die Arbeit von Houghton und Muirhead (20) machte ich bezüglich der Krampfzentren Lokalisationsversuche am freigelegten Rückenmark. Ich ging in folgender Weise vor:

Versuch 25.

In Aethernarkose wurde bei einem Frosch — rana temp. männl. 35,5 — durch Laminektomie das Rückenmark und die Medulla oblong. freigelegt. Nach vorsichtiger Entfernung der Rückenmarkshäute wird auf die Medulla mit einem feinen Haarpinsel etwas 10% ige Uzaron-Ringerlösung aufgetragen. Wenige Sekunden nach Applikation ist der Frosch, der sich vorher von dem operativen Eingriff gut erholt hatte und lebhaft unter der Glasglocke umhersprang, total gelähmt und reagiert auf keinerlei Reiz mehr. Etwa 5 Minuten langes vorsichtiges Abspülen der bepinselten Stelle mit Ringerlösung ließ die Lähmung des Tieres nach und nach wieder vollkommen verschwinden. Es zeigte sich wieder ein gewisser Tonus der Muskulatur, der nach weiteren 5 Min. in heftige klon. und ton. Krämpfe überging. Während der Krämpfe, die mit Unterbrechungen etwa 10 Min. dauerten, am ganzen Körper deutliche fibrilläre Zuckungen. Die Krämpfe kamen spontan, jedoch ließ sich durch taktile und Erschütterungsreize eine Steigerung der Intensität der Krämpfe bewirken. Die Abtrennung der Medulla oblongata ließ die Krämpfe sofort sistieren, es blieb aber eine erhebliche Reflexerregbarkeitsteigerung zurück. Ja, es konnten durch Berührung sogen. Reflexkrämpfe ausgelöst werden. Bepinseln des Rückenmarks mit 1% iger Uzaronlösung beseitigte prompt den vorherigen Spasmus und Tonus der Muskeln. Auf äußere Reize folgte nur schwache

Reaktion und das passiv extendierte Bein wurde nur ganz langsam angezogen. Die ausgiebige Abspülung des Rückenmarks mit Ringerlösung stellte den Status quo wieder her; wieder bot sich das Bild des übererregbaren Reflexfrosches. Ein erneutes Auftragen von Uzaronlösung (1%) verursachte wieder Lähmungserscheinungen, die auch durch reichliches Abspülen mit Ringer nicht mehr beseitigt werden konnten. Nach Verlauf von 2 Stunden ist wohl eine merkliche Erholung des Frosches eingetreten, jedoch herrschen die Lähmungserscheinungen vor. Nach 3 weiteren Stunden Exitus.

Versuch 26.

Bei einem zweiten in der gleichen Weise vorgenommenen Versuch habe ich dieses Spiel mehrfach wiederholen können: Aufbringen der konzentrierten Lösung: Lähmung. Aufbringen einer verdünnten Uzaronlösung: Krämpfe, bei sehr verdünnten Lösungen (0,01%) nur Reflexsteigerung und Tonuserhöhung. Spülen mit Ringerlösung hebt die jeweiligen Erscheinungen auf, Wiederauftragen der Uzaronlösungen ruft sie von Neuem hervor. Nach Abtrennung der Medulla niemals mehr klonische Krämpfe. Der noch zweimal an einer rana temp. 33,0 männl. und an einer rana temp. 38,0 männl. in der gleichen Weise wiederholte Versuch zeigte dieselben Resultate, nur traten bei dem kleineren Tier die Krämpfe mit wesentlich größerer Intensität auf.

Sodann machte ich einen Versuch, bei dem ich die Uzaronlösung auch auf das Mittelhirn auftrug.

Versuch 27.

Mittels feinen Haarpinsels wurde 1%ige Uzaronlösung auf den linken Lobus opticus des freigelegten Gehirns einer 35 g schweren rana temp. gebracht. Nach 5 Min. treten klon. und ton. Zuckungen auf und zwar beiderseits gleichmäßig. Nach ausgiebigem Abspülen mit Ringer, wonach die Krämpfe aufhören, wird auf die Med. obl. etwas 1%ige Uzaronlösung getropft. Sogleich bieten sich ausgesprochene Krampferscheinungen: oscillatorische Krämpfe der Augenlider, fibrilläre Zuckungen am ganzen Körper, tonische und vereinzelte klon. Krämpfe. Durch Hautreize lassen sich krampfhafte Kontraktionen der oberen Extremitäten auslösen mit vorwiegender Beteiligung der Kopfmuskulatur, schnappenden Bewegungen. Der Frosch stößt den für die Pikrotoxin-Vergiftung charakteristischen Schrei aus. Nach längerem ausgiebigen Abspülen mit Ringer: Aufhören der Krämpfe, die sofort nach Wiederaufbringen der Giftlösung von neuem ausgelöst werden. — Das erneute wiederholte Abspülen mit Ringer beseitigt das Krampfstadium, läßt aber das Tier in gesteigertem Tonus verharren. Exitus am anderen Tage.

Zwei Versuche mit rana fusca zeigten nicht ganz die gleichen Resultate:

Versuch 28.

Versuchstier: rana fusca 96,0 weibl. wird in der Weise in Aethernarkose operiert, daß das Rückenmark bis 3 Wirbel oberhalb des Steißbeins freigelegt wird. Zur möglichsten Schonung des Rückenmarkes wurde die Operation vom Kopf aus ausgeführt in der Weise, daß das Gehirn mittels eines Rundtrepans freigelegt und von hier aus der Rückenmarkskanal eröffnet wurde. In der Höhe der oberen Extremitäten wurde sowohl die vordere als auch die hintere Wand des Spinalkanals weggenommen und nach vorsichtiger Abtragung der Rückenmarkshäute abwechselnd 1%ige Uzaronlösung auf Medulla und Rückenmark aufgetragen. Es zeigten sich aber nur fibrilläre Zuckungen am ganzen Körper des Tieres. Auf Reizung der hinteren Extremitäten wurden diese angezogen. Krämpfe traten nicht auf. Nach 6 Std. zeigt das Tier leichte Uebererregbarkeit. Am anderen Tage exitus.

Versuch 29.

Versuchstier: Rana fusca männl. 102,0. Beim äthernarkotisierten Tier wird von der Trepanöffnung am Kopf aus das Rückenmark freigelegt. Nach einer Erholungszeit von 2 Stunden wird auf die Medulla und später auf das von den Häuten befreite Rückenmark etwas 1%ige Uzaronlösung gebracht. Nach 20 Minuten treten ganz leichte fibrilläre Zuckungen an den Beinen, aber keine Krämpfe auf.

Nach 5 Stunden wird die Abtrennung des Großhirns ausgeführt; bald darauf macht sich ein gesteigerter Tonus und eine erhöhte Reflexerregbarkeit bemerkbar, die aber nach wenigen Stunden einer schlaffen Lähmung weicht.

Nach 12 Stunden exitus.

Daß bei den Versuchen 28 und 29 die Erscheinungen nicht so prompt, z. T. auch garnicht auftraten, mag vielleicht an der Froschart liegen oder aber daran, daß die betreffenden Frösche durch Blutverlust in ihren allgemeinen Lebensfunktionen schon zu sehr geschädigt waren. Möglicherweise war auch die anatomische Integrität des Rückenmarks nicht genügend gewahrt. Zu denken wäre hier auch an eine durch Uzaron bedingte Hemmung vom Großhirn aus, denn nach Abtrennung des Großhirns trat stark gesteigerte Reflexerregbarkeit auf.

Um die direkte Erregung der motorischen Zentren des Rückenmarks noch weiter darzutun, ist in den zwei folgenden Versuchen die Uzaronlösung auf dessen ventraler Seite appliciert worden.

Versuch 30.

Bei einer 45,0 schweren rana esculenta männl. wurde in Aethernarkose von der Bauchseite her der Wirbelkanal freigelegt. Es wurde zu diesem Zweck der ganze Intestinaltraktus nach Abbindung eventriert und die freigelegten Wirbelkörper unter Schonung der Gefäße mit einer scharfen Zange weggebrochen. Auf

das von den Häuten befreite Brustmark wurde etwas 1%ige Uzaronlösung aufgetragen. Im Verlauf von 2 Stunden sah ich, obwohl ich die Uzaron-Applikation mit verschieden starken Uzaronlösungen wiederholte, nur einmal ganz schwache fibrilläre Zuckungen und zwar nur der einen Körperhälfte auftreten.

Die Abtrennung des Hirns konnte nicht das sonst immer beobachtete Bild der Reflexsteigerung hervorrufen.

Versuch 31.

Bei einer in derselben Weise wie in Versuch 30 operierten rana temp. männl. 37,5 konnte ¼ Std. nach Aufbringen der Uzaron-Ringerl. auf das Rückenmark kurze tetanische Streckung der hinteren Extremitäten beobachtet werden und darauf folgende deutliche fibrilläre Zuckungen. Alsdann lag das Tier völlig schlaff da. Nach 3 Std. exitus.

Die Applikation des Uzarons von der Bauchseite des Tieres aus auf das Rückenmark, Versuch 30 und 31, ließ außer einer erhöhten Anspruchsfähigkeit der reflexübertragenden Apparate nur die fibrillären Zuckungen zur Beobachtung kommen, wodurch die direkte Erregung der motorischen Rückenmarkszentren durch Uzaron ganz außer Zweifel gestellt sein dürfte.

Beim Aufbringen von Uzaronlösungen verschiedener Stärke auf das Großhirn konnten nur Lähmungserscheinungen beobachtet werden.

Versuch 32.

Auf das durch Trepanation freigelegte Großhirn einer rana tempor. 40,0 wurde etwas 0,1% ige Uzaronlösung gebracht. Es zeigten sich im Verlauf einer Stunde keine Besonderheiten bei dem Tier. Darauf wurde etwas 1% ige Uzaronlösung aufgetragen. Nach 5 Minuten macht sich bei dem vorher frischen und lebhaften Tier eine Erschlaffung bemerkbar, der bald deutliche Lähmungserscheinungen folgten; schwach nur reagierte das Tier auf äußere Reize. Nach einer weiteren Stunde Applikation einer 2% igen Uzaronlösung. Nach kurzer Zeit war das Tier vollständig gelähmt. Ausgiebiges Abspülen mit Ringer konnte die Lähmung nicht beseitigen.

Aus den Lokalisationsversuchen 25 und 26 geht mit Sicherheit hervor, daß ein Hauptangriffspunkt für den im Uzaron enthaltenen erregenden Stoff im unteren Teil der Rautengrube der Medulla oblongata, dem sogen. Krampfzentrum, liegt. Denn bei Aufbringen der Uzaronlösung auf jenen Teil der Medulla oblongata traten klon. Krämpfe sofort auf, waren aber nicht von tieferen Teilen des Rückenmarkes auszulösen, hatte man vorher die Medulla oblongata abgetrennt.

Die bei dem Aufbringen des Giftes auf den Lobus opticus auftretenden Krämpfe sind vielleicht auch so zu erklären, daß die Giftlösung sich schließlich doch auf das verlängerte Mark ausbreitete, wodurch auch die Tatsache ihre Erklärung fände, daß hier die Krämpfe erst nach Verlauf von 5 Minuten auftraten

Das Bestreichen des Rückenmarks nach Abtrennung der Medulla oblongata mit Uzaronlösung veranlaßte nur fibrilläre Zuckungen, aber keine klon. Krämpfe mehr, was ebenfalls für eine direkt motorisch erregende Wirkung des Uzarons spricht.

Auf das Großhirn aufgetragen hat Uzaron keine ersichtlich erregende Wirkung, sondern nur lähmende, wenn nicht etwa wenigstens z. T. die Lähmung als Folge erhöhter Hemmung vom Großhirn aus gedeutet werden soll, wofür die lebhafte Reflexerregbarkeit nach Abtrennung des Gehirns spräche.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Lokalisierungsversuche ergibt: Erregung des im unteren Teil der Medulla oblongata gelegenen Krampfzentrums, Erregung der motorischen Rückenmarkszentren und vielleicht auch Erregung im Lobus opticus. Ob Uzaron auch auf das Großhirn erregend wirkt, ist mindestens zweifelhaft, sicher nachgewiesen ist nur die lähmende Wirkung.

Schließlich erhellt noch aus diesen Versuchen, daß es bei höheren Konzentrationen des Mittels nicht zu Krämpfen kommt, daß hier die lähmende Wirkung die Oberhand hat, eine Tatsache, die ich auch bei der subkutanen Anwendung des Uzarons sah.

Die reflexerregbarkeitsteigernde Wirkung des Uzarons.

Das Wirkungsbild der Uzaronvergiftung ist außer von den spontan auftretenden Krämpfen und den fibrillären Zuckungen beherrscht durch die gesteigerte Reflexerregbarkeit, über die uns folgende Versuche nähere Auskunft geben sollen.

Die Höhe der Reflexerregbarkeit ist bestimmt durch die Stärke, Ausbreitung und Dauer des auslösenden Reizes, die Schnelligkeit des Reflexverlaufes sowie durch den Umfang und die Ausbreitung der Reflexbewegung.

Die Reizstärke wird gemessen durch Ermittelung der Reizschwelle bei begrenzter Reizdauer, die Reizdauer durch Feststellung der Zeit vom Beginn der Schwellenreizwirkung bis zum Beginn der Reflexbewegung. Die Schnelligkeit des Reflexverlaufes wird durch Bestimmung der Reflexzeit ermittelt. Der Umfang der Reflexbewegung ergibt sich aus der Höhe der Reflexzuckung, und die Ausbreitung ist an der Zahl der in Reflexbewegung tretenden Muskelgruppen zu erkennen.

In diesen Gesichtspunkten liegt der Versuchsplan.

1. Bestimmung der Reizschwelle.

Bei solchen Untersuchungen hat sich bis jetzt am besten der leicht abstufbare Säurereiz bewährt, wie er im Türck'schen (21) Verfahren, dem auch in folgenden Versuchen gefolgt wurde, zur Anwendung

kommt. Als Versuchstiere dienten Frösche, denen durch Einschnitt in der hinteren Trommelfelllinie das Gehirn abgetrennt war. Bei der Operation auftretende Blutungen wurden durch Eintreiben eines Holzkeilchens durch die Schnittwunde in die Kopfhöhle gestillt.

Nach Goltz (22) trennt die Durchschneidung des Rückenmarks in der hinteren Trommelfelllinie nicht nur die oberhalb des Schnittes gelegenen Zentren von den bezüglichen Organen, sondern sie versetzt auch die unterhalb des Schnittes gelegenen Teile des Zentralnervensystems für einige Zeit in einen ohnmachtähnlichen Zustand, es greift eine Shockwirkung auf die absteigenden Teile des Zentralnervensystems über und bedingt eine Herabsetzung der Erregbarkeit. Diese Shockwirkung habe ich erst vollständig abklingen lassen, bevor ich den enthirnten Frosch zu Reflexversuchen benutzte. Zur Methodik dieser und der folgenden Versuche sei noch bemerkt, daß die zu prüfenden Tiere mittels eines durch die Schnauze gezogenen Fadens an einem geeigneten Stativ aufgehängt wurden, wobei die Schenkel, durch einen Glasstab das Becken stützend, gespreizt gehalten werden. Eingetaucht in die Säure wurde nur der Fuß des Reflexfrosches bis zum Fußgelenk. Nach jeder Reizung wurde gründlich mit Wasser abgespült. Zwischen den einzelnen Reizungen lagen die Tiere auf einem feuchten gut gekühlten Teller. Die Dauer der Reizeinwirkung wurde auf $1^1/_2$ Minute beschränkt. War sie erfolglos, so wurde zur nächst höheren Säure-

konzentration übergegangen, nachdem selbstverständlich der betreffende Fuß gehörig mit Wasser abgespült war. Als Reiz benutzte ich verdünnte Salzsäure und zwar folgende Stärken:

$\frac{N}{150}$, $\frac{N}{100}$, $\frac{N}{75}$, $\frac{N}{50}$, $\frac{N}{20}$, $\frac{N}{10}$-HCl.

Zur Messung der Zeit diente eine Sekunden-Stoppuhr. Nach Beendigung der einzelnen Experimente überzeugte ich mich durch die Sektion von der Vollständigkeit und richtigen Lage der Rückenmarksdurchtrennung.

In dieser Weise habe ich folgende Versuche angestellt, die ich der besseren Uebersichtlichkeit halber in Tabellenform aufführen will. Die Kreuze in den Tabellen bedeuten erfolgreiche, die Striche erfolglose Reizungen.

Versuch 33.

Versuchstiere vor 12 Stunden enthirnt.
Frosch a rana temp. männl. 36,0 g.
Frosch b „ „ „ 34,5 g.
Temperatur des Zimmers: 18°.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
9 h	$\frac{n}{100}$ HCl	90 Sek.	—	—	
9^{20}	$\frac{n}{75}$ HCl	90 Sek.	+	—	
9^{40}	$\frac{n}{75}$ HCl	90 Sek.	—	—	
9^{50}	$\frac{n}{50}$ HCl	45 Sek.	—	—	Um 10 h erhält Frosch b 0,005 g Uzaron in die seitlichen Lymphsäcke.
10^{20}	$\frac{n}{50}$ HCl	15 Sek.	—	+	
10^{40}	$\frac{n}{100}$ HCl	35 Sek.	—	+	
11 h	$\frac{n}{150}$ HCl	90 Sek.	—	—	
11^{20}	$\frac{n}{100}$ HCl	30 Sek.	—	+	Um 11^{30} erhält Frosch a in die seitlichen Lymphsäcke 0,005 g Uzaron.
12 h	$\frac{n}{100}$ HCl	90 Sek.	—	—	
12^{30}	$\frac{n}{75}$ HCl	90 Sek.	—	—	
12^{50}	$\frac{n}{50}$ HCl	15 Sek.	—	+	
2^{30}	$\frac{n}{75}$ HCl	68 Sek.	+	—	
3 h	$\frac{n}{50}$ HCl	30 Sek.	—	+	
4 h	$\frac{n}{50}$ HCl	60 Sek.	—	+	

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
5 h	$\frac{n}{50}$ HCl	90 Sek.	—	+	
6 h	$\frac{n}{50}$ HCl	90 Sek.	—	—	
6^{30}	$\frac{n}{20}$ HCl	12 Sek.	—	+	Herzaktion ist bei beiden Tieren sehr schlecht. Frosch a 3 Schläge pro Min., b 7 Schläge pro min. Gegen 9 h exitus. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

Versuch 34.

Versuchstiere vor 12 Stunden enthirnt.

Frosch a rana temp. männl. 43,0.

Frosch b rana temp. männl. 36,0.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
9 h	$\frac{n}{100}$ HCl	90 Sek.	—	—	
9^{20}	$\frac{n}{75}$ HCl	90 Sek.	—	—	
9^{30}	$\frac{n}{50}$ HCl	90 Sek.	—	—	
9^{40}	$\frac{n}{20}$ HCl	6 Sek.	—	+	
10 h	$\frac{n}{20}$ HCl	6–7 Sek.	—	+	Frosch a erhält um 10 h 0,005 g Uzaron in die seitlichen Lymphsäcke.
10^{15}	$\frac{n}{100}$ HCl	90 Sek.	—	—	
10^{20}	$\frac{n}{75}$ HCl	90 Sek.	—	—	
10^{55}	$\frac{n}{50}$ HCl	15 Sek.	+	—	

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
11^{25}	$\frac{n}{50}$ HCl	65 Sek.	+	—	
12 h	$\frac{n}{20}$ HCl	25 Sek.	+	—	Um 12 h bekommt Frosch b 0,0025 g Uzaron.
12^{30}	$\frac{n}{75}$ HCl	12 Sek.	—	+	
1 h	$\frac{n}{100}$ HCl	90 Sek.	—	—	
2 h	$\frac{n}{75}$ HCl	22 Sek.	—	+	
2^{20}	$\frac{n}{100}$ HCl	90 Sek.	—	-	
2^{40}	$\frac{n}{75}$ HCl	11 Sek.	—	+	
3 h	$\frac{n}{75}$ HCl	55 Sek.	+	—	
3^{20}	$\frac{n}{75}$ HCl	59 Sek.	—	+	
3^{40}	$\frac{n}{75}$ HCl	90 Sek.	—	—	
4 h	$\frac{n}{50}$ HCl	90 Sek.	—	—	
4^{30}	$\frac{n}{20}$ HCl	5 Sek.	—	+	
5 h	$\frac{n}{20}$ HCl	28 Sek	—	+	
5^{20}	$\frac{n}{20}$ HCl	40 Sek.	+	—	
7 h	$\frac{n}{20}$ HCl	15 Sek.	+	-	
9 h	$\frac{n}{20}$ HCl	90 Sek.	—	—	Am andern Tage beide Tiere tot. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

Versuch 35.

Zwei vor 14 Stunden enthirnte Frösche.
Frosch a weibl. 47,0 rana esculenta.
Frosch b weibl. 42,0 rana esculenta.
Temperatur des Raumes: 15°.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
9^{30}	$\frac{n}{100}$ HCl	90 Sek.	—	—	
9^{50}	$\frac{n}{75}$ HCl	90 Sek.	—	—	
10^{10}	$\frac{n}{50}$ HCl	90 Sek.	—	—	Frosch a bekommt 0,003 g Uzaron um 10^{15}.
10^{20}	$\frac{n}{50}$ HCl	35 Sek.	+	—	
10^{40}	$\frac{n}{75}$ HCl	35 Sek.	+	—	
11 h	$\frac{n}{100}$ HCl	90 Sek.	—	—	
11^{20}	$\frac{n}{75}$ HCl	40 Sek.	+	—	Um 11^{40} bekommt Frosch b 0,0025 g Uzaron.
12 h	$\frac{n}{100}$ HCl	90 Sek.	—	+	
12^{30}	$\frac{n}{100}$ HCl	90 Sek.	—	—	
12^{50}	$\frac{n}{75}$ HCl	20 Sek.	—	—	
2^{30}	$\frac{n}{75}$ HCl	19 Sek.	—	+	
3 h	$\frac{n}{75}$ HCl	30 Sek.	—	+	
4 h	$\frac{n}{75}$ HCl	90 Sek.	+	—	
5 h	$\frac{n}{75}$ HCl	90 Sek.	—	—	

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
5^{30}	$\frac{n}{50}$ HCl	90 Sek.	—	—	
6 h	$\frac{n}{20}$ HCl	90 Sek.	—	—	Die $\frac{n}{10}$ HCl löst bei beiden Tieren nach wenigen Sekunden Bewegungen der Beine aus. Andern Tages werden die über Nacht kühl und feucht gehaltenen Tiere, bei denen die Herzaktion wohl langsam (a 12 und b 15 Schläge pro Minute) aber noch kräftig ist, weitergereizt.
10 h	$\frac{n}{50}$ HCl	63 Sek.	+	–	
10^{30}	$\frac{n}{75}$ HCl	90 Sek.	—	—	
11 h	$\frac{n}{50}$ HCl	90 Sek.	—	—	
12 h	$\frac{n}{20}$ HCl	65 Sek.	+	—	Um 2 h ist die Herzaktion bei beiden Tieren sehr schwach. Fehlen jeglich. Muskeltonus, nur eine Reizung mit $\frac{n}{10}$ HCl ruft im Verlauf von 90 Sek. noch schwache Bewegung hervor. 4 h keine Herztätigkeit mehr zu erkennen. Versuch abgebrochen.

Versuch 36.

Frosch a rana temp. 53,0 männl. } vor 4 Stunden enthirnt.
Frosch b rana temp. 46,0 männl. }

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
2 h	$\frac{n}{100}$ H Cl	90 Sek.	—	—	
2^{20}	$\frac{n}{75}$ H Cl	47 Sek.	—	—	
2^{40}	$\frac{n}{75}$ H Cl	32 Sek.	+	—	
3 h	$\frac{n}{75}$ H Cl	19 Sek.	+	—	
3^{20}	$\frac{n}{100}$ H Cl	90 Sek.	—	—	
3^{40}	$\frac{n}{75}$ H Cl	90 Sek.	—	—	Frosch b bekommt 0,003 g Uzaron um 3^{40}.
4 h	$\frac{n}{75}$ H Cl	24 Sek.	—	+	
5 h	$\frac{n}{75}$ H Cl	41 Sek.	—	+	
5^{20}	$\frac{n}{75}$ H Cl	90 Sek.	—	—	Frosch b macht auch ohne ersichtliche äußere Reizung spontane Bewegungen.
5^{40}	$\frac{n}{50}$ H Cl	35 Sek.	+	—	
6 h	$\frac{n}{50}$ H Cl	75 Sek.	+	—	
6^{20}	$\frac{n}{50}$ H Cl	49 Sek.	+	—	Frosch a bekommt 0,004 g Uzaron injiziert um 6^{20}.
6^{40}	$\frac{n}{75}$ H Cl	20 Sek.	+	—	
7 h	$\frac{n}{100}$ H Cl	59 Sek.	+		
7^{10}	$\frac{n}{100}$ H Cl	85 Sek.	+	—	
7^{20}	$\frac{n}{75}$ H Cl	90 Sek.	—	—	

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
7^{30}	$\frac{n}{50}$ HCl	46 Sek.	—	+	Um 9 h bekommt Frosch a plötzlich spontan außerordentlich heftige Krämpfe. Mit einigen klon. Convulsionen beginnend, gehen die Krämpfe allmählich in ton. über, dabei nimmt das Tier die für die pikrotoxinvergifteten Frösche typische Stellung ein (d. h. die hint. Extremitäten werden rechtwinklig vom Körper abduziert). Die oberen Extremitäten sind krampfhaft auf der Brust zusammengeschlagen (so fest, daß man sie nicht lösen kann). Der Krampfzustand klingt ab mit über den ganzen Körper laufenden fibrillären Zuckungen. Dauer der Krämpfe 3—4 Min. Die 20 Min. später vorgenommene Reizung beider Tiere mit $\frac{n}{50}$HCl blieb ohne jeden Effekt.
9^{20}	$\frac{n}{20}$ HCl	3 Sek.	+	—	Frosch b zeigt bei Reizung mit $\frac{n}{20}$HCl nach 15 Sek. sehr heftige Zuckung.
9^{40}	$\frac{n}{50}$ HCl	19 Sek.	—	+	
10 h	$\frac{n}{50}$ HCl	90 Sek.	—	—	
10^{20}	$\frac{n}{20}$ HCl	26 Sek.	—	+	Am anderen Morgen zeigen die Frösche eine deutliche Uebererregbarkeit; auf die leiseste Erschütterung hin zucken sie schreckhaft zusammen.
9 h	$\frac{n}{100}$ HCl	40 Sek. 31 Sek.	+	+	Plötzlich treten spontan auch bei Frosch b Konvulsionen auf, anfangs vom Charakter der Pikrotoxinkrämpfe, dann strychninkrampfartige Formen annehmend; dabei laufen fortwährend fibrilläre Muskelzuckungen über den ganzen Körper. Dem Krampfstadium folgt ein Stadium der Erschlaffung.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
10 h	$\frac{n}{100}$ HCl	25 Sek.	—	+	Da bei Frosch b nach der Reizung wieder Krampfanfälle ausbrechen, wie auch weiterhin bei der geringsten Berührung auftreten, so kann ich das Tier vorläufig nicht zur Reizung gebrauchen.
		90 Sek.			
11 h	$\frac{n}{100}$ HCl	90 Sek.	—		
11^{10}	$\frac{n}{75}$ HCl	90 Sek.	—		
12 h	$\frac{n}{50}$ HCl	12 Sek.	+		
12^{20}	$\frac{n}{75}$ HCl	30 Sek.	+		
2^{20}	$\frac{n}{100}$ HCl	47 Sek.	+		Um 3^{30} treten spontan bei Frosch a ton. Krämpfe strychninkrampfähnlichen Charakters, gefolgt von fibrillären Zuckungen, auf. Darauf Erschlaffungsstadium. Frosch b befindet sich noch immer im Krampf. Abends Tötung beider Tiere. Der zur Enthirnung ausgeführte Schnitt geht durch den oberen Teil der Medulla obl., trennt also das mutmaßlich in der Rautengrube gelegene Krampfzentrum nicht vom Rückenmark ab.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Uzaron in Gaben von 0,0025—0,005 g die Reizschwelle herabsetzt. Und zwar sinkt die Reizschwelle schon kurze Zeit nach den Uzarongaben. Die höheren Dosen ließen auch hier das Symptom der Lähmung in die Erscheinung treten, wodurch die Erregbarkeit steigernde Wirkung des Uzarons in ihrer wirklichen Größe vielfach verdeckt sein mag.

2. Bestimmung der Reizzeit.

Aenderungen in der Reflexerregbarkeit können auch zum Ausdruck kommen in einer Aenderung der Reizeinwirkungszeit, d. h. es ist anzunehmen, daß je kürzere Zeit bei einer konstanten Reizgröße bis zum Eintritt der Reflexbewegung verstreicht, um so erregbarer jene Gebiete des Rückenmarks sein müssen, in denen die zentripetale Erregung in die zentrifugale übergeführt wird. Das gilt selbstverständlich nur dann, wenn die Reizleitung der peripherischen Bahnen als unverändert und die Reizaufnahmeapparate als direkt unbeeinflußt angesehen werden dürfen. Während die Erregungsleitung in den Nervenbahnen durch Uzaron, wie schon früher hervorgehoben, unbeeinflußt bleibt, ist das zweite Moment, die Unveränderlichkeit in der Erregbarkeit der peripherischen Sinnesnervenendigungen, nicht so leicht als bedeutungslos zu betrachten und hätte eigentlich schon bei der Bestimmung der Reizschwelle zur Sprache gebracht werden müssen.

Versuche mit Uzaron an der Zungenschleimhaut des Menschen haben ein Pelzigwerden derselben, ähnlich wie bei Cocain erkennen lassen; es wäre deshalb nicht undenkbar, daß auch beim Frosch die Reizaufnahmeapparate im Sinne einer lokalen Anästhesierung beeinflußt würden. Wäre das aber der Fall, so könnte das nur in einer Herabsetzung der Reflexerregbarkeit zum Ausdruck kommen. Da aber, wie in den vorhergehenden Versuchen gezeigt worden

ist, unter der Uzaronwirkung die Reizschwelle sinkt, so darf wohl eine Beeinflussung der Reflexvorgänge durch peripherische sensible Lähmung auch als ausgeschlossen betrachtet werden, solange immer die Versuche eine Steigerung der Reflexerregbarkeit erkennen lassen. Inwieweit aber eine periphere sensible Lähmung da zur Geltung kommt, wo im Versuch eine Herabsetzung der Reflexerregbarkeit zu Tage tritt, läßt sich experimentell kaum feststellen. Wenn aber berücksichtigt wird, daß die wirksamsten Lokalanästhetika erst in beträchtlichen Konzentrationen peripherische sensible Lähmung hervorrufen, so darf eine solche Wirkung für Uzaron bei subkutanen Gaben weniger Milligramme um so mehr als ausgeschlossen gelten, als zum mindesten seine lokalanästhetische Wirkung nur schwach ist.

Es dürfen demnach auch die Aenderungen der Reizeinwirkungszeit als eine allein auf den zentralen Teil des Reflexbogens gerichtete Wirkung des Uzarons angesehen werden.

Die Versuche über Bestimmung der Reizeinwirkungszeit wurden in derselben Weise wie die Versuche über die Bestimmung der Reizschwelle an enthirnten Fröschen angestellt, mit dem einzigen Unterschiede, daß dort das gegebene die Zeit, das variable die Reizstärke, und hier das gegebene die Reizstärke, das gesuchte die Reizzeit ist. Das nähere über die Versuche ist aus den nachstehenden Tabellen ohne besondere Erörterung verständlich.

Versuch 37.

Versuchstier: Vor 12 Stunden enthirnte rana temp. 35,0.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg rechter Fuß	Erfolg linker Fuß	Bemerkungen
9^{40}	$\frac{n}{150}$ HCl	20 Sek.	+		
		19 Sek.		+	
10 h	$\frac{n}{150}$ HCl	21 Sek.	+		
		19 Sek.		+	
10^{20}	$\frac{n}{150}$ HCl	24 Sek.	+		Um 10^{20} erhält das Tier in die seitlichen Lymphsäcke 0,02 g Uzaron.
		18 Sek.		+	
10^{40}	$\frac{n}{150}$ HCl	15 Sek.	+		
		15 Sek.		+	
10^{50}	$\frac{n}{150}$ HCl	20 Sek.	+		
		16 Sek.		+	
11 h	$\frac{n}{150}$ HCl	25 Sek.	–		Um 11^{05} zeigt der Frosch plötzlich spontan heftige klon. u. ton. Zuckungen, die zirka 5 Min. dauern. Um 11^{30} läßt sich erst mit $\frac{n}{50}$ HCl eine Bewegung auslösen.
		17 Sek.		+	
11^{45}	$\frac{n}{50}$ HCl	30 Sek.	+		
		17 Sek.		+	
12 h	$\frac{n}{40}$ HCl	50 Sek.	+		
		45 Sek.		+	
					12^{20}: nur mit $\frac{n}{10}$ HCl läßt sich eine schwache Reaktion auslösen. Herzaktion sehr schwach und langsam, 5 p. Min. 2^{30} exitus. Rückenmarksdurchtrennung geht durch den unteren Teil der Medulla. Die injizierte Flüssigkeit ist bis auf ½ ccm resorbiert.

Versuch 38.

Versuchstier: Gut erholter Reflexfrosch, rana temp. weibl. 49,0.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg rechter Fuß	Erfolg linker Fuß	Bemerkungen
2 h	$\frac{n}{100}$ HCl	12 Sek. 13 Sek.	+	+	
2^{15}	$\frac{n}{100}$ HCl	10 Sek. 11 Sek.	+	+	
2^{30}	$\frac{n}{100}$ HCl	9 Sek. 11 Sek.	+	+	2^{30} bekommt Frosch 0,01 g Uzaron.
2^{45}	$\frac{n}{100}$ HCl	9 Sek. 9 Sek.	+	+	
3 h	$\frac{n}{100}$ HCl	8 Sek. 6 Sek.	+	+	
3^{15}	$\frac{n}{100}$ HCl	10 Sek. 10 Sek.	+	+	
3^{30}	$\frac{n}{100}$ HCl	15 Sek. 16 Sek.	+	+	
3^{45}	$\frac{n}{100}$ HCl	20 Sek. 15 Sek.	+	+	
4 h	$\frac{n}{100}$ HCl	42 Sek. 37 Sek.	+	+	
4^{15}	$\frac{n}{100}$ HCl	60 Sek. 71 Sek.	+	+	Um 4^{20} Auftreten von heftigen Convulsionen in der oben beschriebenen Weise. Der Krampfzustand dauert etwa 3 Stunden. Das Tier hat sowohl von Zeit zu Zeit spontan ton. Krämpfe als auch löst der geringste Reiz solche aus. Dem Excitationsstadium folgt ein Stadium der absoluten Lähmung, bei der das Tier auf keinerlei Reiz mehr anspricht. Gegen 8 h exitus. Rückenmarksdurchtrennung vollständig. Injektionsflüssigkeit bis auf wenige Tropfen resorbiert.

Versuch 39.

Versuchstier: Gut erholter Reflexfrosch
rana temp. 41,5 g, männl.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg rechter Fuß	Erfolg linker Fuß	Bemerkungen
2 h	$\frac{n}{100}$ H Cl	15 Sek	+		
		15 Sek.		+	
2^{15}	$\frac{n}{100}$ H Cl	15 Sek.	+		
		15 Sek.		+	
2^{30}	$\frac{n}{100}$ H Cl	17 Sek.	+		2^{30} bekommt der Frosch 0,01 g Uzaron.
		16 Sek.		+	
2^{45}	$\frac{n}{100}$ H Cl	16 Sek.	+		
		20 Sek.		+	
3 h	$\frac{n}{100}$ H Cl	15 Sek.	+		
		18 Sek.		+	
3^{15}	$\frac{n}{100}$ H Cl	24 Sek.	+		
		25 Sek.		+	
3^{30}	$\frac{n}{100}$ H Cl	40 Sek.	+		
		51 Sek.		+	
3^{45}	$\frac{n}{100}$ H Cl	90 Sek.	—		
		90 Sek.		—	Auch Reizung mit höheren Konzentrationen ruft kaum noch Zuckung hervor. 4^{20} keine Herzaktion mehr zu erkennen. 6 h Auftreten vereinzelter träger Herzkontraktionen. 9^{30} exitus. Rückenmarks-Durchschneidung ist vollständig. Herz in Diastole. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

Bei den folgenden Versuchen reizte ich beide Füße des Frosches gleichzeitig, wandte aber bei den nächsten

3 Versuchen einen Kontrollfrosch an, dem ich die gleiche Flüssigkeitsmenge (Ringer) ohne Uzaron einspritzte.

Versuch 40.

2 gut erholte Reflexfrösche

Frosch a rana temp. 34,0 männl.

Frosch b rana temp. 35,0 männl.

Die Reizschwelle liegt bei beiden Tieren bei $\frac{n}{50}$ HCl.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
					Um 2^{10} bekommt Frosch a 0,01 g Uzaron, gelöst in 1 ccm Ringer, Frosch b 1 ccm Ringer.
2^{15}	$\frac{n}{50}$ HCl	10 Sek.	+		
		8 Sek.		+	
2^{30}	$\frac{n}{50}$ HCl	10 Sek.	+		
		15 Sek.		+	
2^{45}	$\frac{n}{50}$ HCl	12 Sek.	+		
		21 Sek.		+	
3 h	$\frac{n}{50}$ HCl	11 Sek.	+		3 h: Im Anschluß an die letzte Reizung bei Frosch a heftige klon. und ton. Zuckungen, die aber nach wenigen Minuten aufhören.
		21 Sek.		+	
3^{30}	$\frac{n}{50}$ HCl	45 Sek.	+		
		20 Sek.		+	
4 h	$\frac{n}{50}$ HCl	30 Sek.	+		
		40 Sek.		+	
4^{30}	$\frac{n}{50}$ HCl	80 Sek.	+		
		72 Sek.		+	
5 h	$\frac{n}{50}$ HCl	90 Sek.	—		
		60 Sek.		+	
					7^{10}: Frosch a ist absolut gelähmt; auch stärkere Reize vermögen keine Reaktion auszulösen.
					Gegen 9 h exitus. Herz in Systole. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

Versuch 41.

2 gut erholte Reflexfrösche.
Frosch a rana temp. 37,0 männl.
Frosch b rana temp. 40,0 weibl.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
					Frosch a erhält um 9^{40} 0,01 g Uzaron in Ringer. Frosch b erhält um 9^{40} 1 ccm Ringer.
10 h	$\frac{n}{50}$ HCl	5 Sek.	+		
		6 Sek.		+	
10^{15}	$\frac{n}{50}$ HCl	6 Sek.	+		
		6 Sek.		+	
10^{30}	$\frac{n}{50}$ HCl	5 Sek.	+		
		5 Sek.		+	
10^{45}	$\frac{n}{50}$ HCl	4 Sek.	+		
		7 Sek.		+	
11 h	$\frac{n}{50}$ HCl	30 Sek.	+		
		12 Sek.		+	
11^{15}	$\frac{n}{50}$ HCl	50 Sek.	+		
		20 Sek.		+	
11^{30}	$\frac{n}{50}$ HCl	63 Sek.	+		
		15 Sek.		+	
12 h	$\frac{n}{50}$ HCl	90 Sek.	—		
		42 Sek.		+	
3 h	$\frac{n}{20}$ HCl	90 Sek.	—		
		5 Sek.		+	
					Herzaktion bei Frosch a schwach und unregelmäßig; das Tier ist absolut gelähmt. Exitus gegen 7 h. Injektionsflüssigkeit resorbiert. Rückenmarksdurchtrennung vollständig.

Versuch 42.

2 gut erholte Reflexfrösche.

Frosch a rana temp. weibl., 41 g,
Frosch b rana temp. männl., 39 g.

Reizschwelle bei beiden Tieren bei $\frac{n}{100}$HCl.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
					Um 2 h bekommt Frosch a 0,005 g Uzaron, gelöst in $^1/_2$ ccm Ringer, Frosch b $^1/_2$ ccm Ringer.
2^{10}	$\frac{n}{100}$HCl	7 Sek.	+		
		6 Sek.		+	
2^{30}	$\frac{n}{100}$HCl	5 Sek.	+		
		6 Sek.		+	
2^{45}	$\frac{n}{100}$HCl	6 Sek.	+		
		7 Sek.		+	
3 h	$\frac{n}{100}$HCl	7 Sek.	+		
		5 Sek.		+	
3^{15}	$\frac{n}{100}$HCl	6 Sek.	+		
		8 Sek.		+	
3^{30}	$\frac{n}{100}$HCl	10 Sek.	+		
		20 Sek.		+	
3^{45}	$\frac{n}{100}$HCl	7 Sek.	+		
		4 Sek.		+	
4 h	$\frac{n}{100}$HCl	7 Sek.	+		
		15 Sek.		+	
5 h	$\frac{n}{100}$HCl	10 Sek.	+		
		31 Sek.		+	
5^{30}	$\frac{n}{100}$HCl	6 Sek.	+		
		28 Sek.		+	
6 h	$\frac{n}{100}$HCl	13 Sek.	+		
		40 Sek.		+	
6^{30}	$\frac{n}{100}$HCl	7 Sek.	+		
		51 Sek.		+	

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
7 h	$\frac{n}{100}$ HCl	22 Sek. 25 Sek.	+		
9 h	$\frac{n}{100}$ HCl	20 Sek. 90 Sek.	+	–	
9 h	$\frac{n}{100}$ HCl	58 Sek. 90 Sek.	+		
10 h	$\frac{n}{100}$ HCl	32 Sek. 90 Sek.	+		
9 h ander. Tags	$\frac{n}{100}$ HCl	10 Sek. 90 Sek.	+		Am anderen Morgen erscheint Frosch a völlig frisch; ein leichter Spasmus der Muskulatur fällt auf. Tötung des Frosches. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

Versuch 43.

Versuchstiere: 2 gut erholte Reflexfrösche.
Frosch a rana temp. männl. 32 g,
Frosch b rana temp. weibl. 35 g.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
2 h	$\frac{n}{100}$ HCl	15 Sek. 20 Sek.	+		
2 h	$\frac{n}{100}$ HCl	20 Sek. 35 Sek.	+	+	
3 h	$\frac{n}{100}$ HCl	18 Sek. 30 Sek.	+	+	

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg Frosch a	Erfolg Frosch b	Bemerkungen
					Um 3^{05}: Frosch a bekommt 0,004 g Uzaron in 1 ccm Ringer; Frosch b bekommt 1 ccm Ringer.
[illegible]	[illegible] HCl	6 Sek 28 Sek	–	–	
[illegible]	[illegible] HCl	15 Sek 35 Sek	–	–	
[illegible]	[illegible] HCl	20 Sek 38 Sek	–	–	
[illegible]	[illegible] HCl	46 Sek 28 Sek	–	–	Bei Frosch a treten um 4^{30}, ausgelöst durch Berühren des Frosches, heftige Krämpfe, 2 klonische Zuckungen, dann strychninkrampfähnlicher Streckkrampf, darauf noch 10 Minuten lang fibrilläre Zuckungen auf.
[illegible]	[illegible] HCl	14 Sek 25 Sek	–	–	
[illegible]	[illegible] HCl	43 Sek 34 Sek	–	–	
[illegible]	[illegible] HCl	[illegible] Sek [illegible] Sek	–	–	
[illegible]	[illegible] HCl	[illegible] Sek 46 Sek	–	–	
					Stärkere Reize lösen bei Frosch a noch Zuckungen aus. Am anderen Morgen liegt das Tier gelähmt mit ausgestreckten Extremitäten auf dem Rücken, sodaß die Annahme nahe liegt, daß nachts sich die Krämpfe wiederholt haben. Herzaktion langsam und schwach. Exitus gegen 12 h.

Versuch Nr. 44.

Versuchstier: Gut erholter Reflexfrosch
rana temp. weibl. 49,0 g.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg	Bemerkungen
3 h	$\frac{n}{75}$ HCl	43 Sek.	+	
3^{30}	$\frac{n}{75}$ HCl	46 Sek.	+	
4 h	$\frac{n}{75}$ HCl	44 Sek.	+	Um 4^{05} bekommt Frosch 0,0025 g Uzaron.
4^{20}	$\frac{n}{75}$ HCl	6 Sek.	+	
4^{35}	$\frac{n}{75}$ HCl	10 Sek.	+	
5 h	$\frac{n}{75}$ HCl	19 Sek.	+	
5^{30}	$\frac{n}{75}$ HCl	18 Sek.	+	
6 h	$\frac{n}{75}$ HCl	50 Sek.	+	
6^{30}	$\frac{n}{75}$ HCl	30 Sek.	+	
7 h	$\frac{n}{75}$ HCl	46 Sek.	+	
9 h	$\frac{n}{75}$ HCl	11 Sek.	+	
9^{30}	$\frac{n}{75}$ HCl	17 Sek.	+	
10 h	$\frac{n}{75}$ HCl	35 Sek.	+	
10^{30}	$\frac{n}{75}$ HCl	56 Sek.	+	

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg	Bemerkungen
10^{30} ander. morg.	$\frac{n}{75}$HCl	31 Sek.	+	
11 h	$\frac{n}{75}$HCl	50 Sek.	+	
11^{30}	$\frac{n}{75}$HCl	41 Sek.	+	
12 h	$\frac{n}{75}$HCl	42 Sek.	+	
12^{30}	$\frac{n}{75}$HCl	17 Sek.	+	
6 h	$\frac{n}{75}$HCl	52 Sek.	+	
7 h	$\frac{n}{75}$HCl	75 Sek.	+	
7^{30}	$\frac{n}{75}$HCl	29 Sek.	+	Nach 24 Stunden zeigt das Tier immer noch erhöhte Reflexerregbarkeit. Zuckt nach Reizung mit $\frac{n}{75}$HCl nach 40 Sek. Versuch abgebrochen.

Versuch 45.

Versuchstier: Gut erholter Reflexfrosch.
rana temp. 39,5 g weibl.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg	Bemerkungen
10 h	$\frac{n}{50}$HCl	16 Sek.	+	
10^{30}	$\frac{n}{50}$HCl	40 Sek.	+	
11 h	$\frac{n}{50}$HCl	41 Sek.	+	

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit	Erfolg	Bemerkungen
				11^{05} bekommt der Frosch 0,001 g Uzaron.
11^{15}	$\frac{n}{50}$ HCl	42 Sek.	+	
11^{30}	$\frac{n}{50}$ HCl	50 Sek.	+	
11^{45}	$\frac{n}{50}$ HCl	13 Sek.	+	
12 h	$\frac{n}{50}$ HCl	20 Sek.	+	
12^{30}	$\frac{n}{50}$ HCl	16 Sek.	+	
1 h	$\frac{n}{50}$ HCl	21 Sek.	+	
3 h	$\frac{n}{50}$ HCl	12 Sek.	+	
3^{30}	$\frac{n}{50}$ HCl	20 Sek.	+	
4 h	$\frac{n}{50}$ HCl	40 Sek	+	
4^{30}	$\frac{n}{50}$ HCl	50 Sek.	+	
5 h	$\frac{n}{50}$ HCl	38 Sek.	+	
6 h	$\frac{n}{50}$ HCl	60 Sek.	+	
10 h ander. morg.	$\frac{n}{50}$ HCl	15 Sek.	+	
11 h	$\frac{n}{50}$ HCl	20 Sek.	+	
12 h	$\frac{n}{50}$ HCl	18 Sek.	+	
1 h	$\frac{n}{50}$ HCl	33 Sek.	+	Versuch abgebrochen. Tötung des Tieres. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

Das Ergebnis aus diesen Versuchen ist: Bei Dosen von 0,005—0,01 g Uzaron zeigt sich im Anfang eine deutliche Verkürzung der Reizzeit, der erst später eine Verlängerung derselben folgt. Bei geringen Dosen unter 3 mg beobachtete ich nur die Steigerung der Anspruchsfähigkeit des Reflexapparates; größere Dosen ließen dagegen immer eine Herabsetzung der Reflexerregbarkeit und Lähmung in Erscheinung treten, wie es ja auch bei dem doppelten Wirkungswert des Uzarons nicht anders zu erwarten ist.

Somit geht aus diesen Versuchen die erregbarkeitsteigernde Wirkung des Uzarons hervor.

3. Bestimmung der Reflexzeit.

Die dritte Möglichkeit über den jeweiligen Stand der Reflexerregbarkeit Aufschluß zu erhalten, liegt in der Bestimmung der Reflexzeit. Um eine allerdings recht rohe Art der Reflexzeitbestimmung handelt es sich wohl auch in den vorhergehenden Versuchen, sofern man unter Reflexzeit die Zeit vom Moment der Reizapplikation bis zum Eintritt der Reflexbewegung versteht. Vielfach sind solche Bestimmungen, aber zu Unrecht, als Reflexzeitbestimmungen bezeichnet worden; denn unter Reflexzeit versteht die Physiologie die Zeit vom Anheben des sensiblen Reizes bis zum Beginne der Reflexzuckung. Ist nun das Anheben der sensiblen Erregung durch den Reizeinfall bestimmt,

d. h. ist der Reiz, wie z. B. bei einem einzelnen Induktionsschlag von selbst zu vernachlässigender Dauer, dann ist die Reflexzeit auch gleich der Zeit zwischen dem Moment des Reizeinfalles und dem Moment der Zuckung; braucht aber der Reiz, um auf das peripherische Endorgan Erregung auslösend zu wirken, selbst mehr oder weniger Zeit, so ist wie bei den Säureversuchen die Reflexzeit nicht durch den Moment des Eintauchens des Fußes in die Säurelösung einerseits und die erfolgende Reflexbewegung andererseits begrenzt, und da die wirkliche Reflexzeit beim Frosch doch höchstens 3—4 Zehntel Sekunden beträgt, meistens weitaus weniger, so ist ohne weiteres verständlich, daß mit dem Säureverfahren auch nicht annähernd etwas über den zeitlichen Verlauf der Reflexerregung ermittelt werden kann. Andererseits ist aber auch wohl bekannt, wie schwierig oder oft sogar unmöglich es ist, mit einem einzigen, wenn auch kräftigen Induktionsschlag eine Reflexbewegung auszulösen, während einige selbst ganz schwache, kurz aufeinander folgende Induktionsschläge, wie sie das Spiel irgend eines selbsttätigen Unterbrechers am Induktorium gibt, dieses sehr leicht tuen. Selbstverständlich braucht es zur Applikation einer Reihe von Induktionsschlägen, wenn sie auch noch so rasch auf einander folgen, eine im Verhältnis zur Reflexzeit schon recht beträchtliche Zeit. Immerhin ist diese bedeutend kürzer als bei der Säurereizung und sie läßt sich auch scharf begrenzen, zum mindesten bei

vergleichenden Versuchen als konstante Größe in Rechnung setzen. Da es nicht Aufgabe dieser Untersuchung ist, die Reflexzeit an sich beim Frosch zu bestimmen, was ja von physiologischer Seite schon oft genug geschehen ist, sondern es sich nur darum handelt, relative Aenderungen in der Reflexzeit festzustellen, so genügen zu solchen Versuchen Vorrichtungen, die es gestatten, die Zeitdauer der faradischen Reizung überall konstant zu erhalten.

Die Grundlage der im folgenden benutzten Versuchsanordnung bildet eine ursprünglich als Schlagwähler gebaute Vorrichtung, die im Prinzip darauf beruht, daß durch 2 auf der gleichen rotierenden Axe angebrachte Excenter je nach Stellung der Excenter-Nocken zueinander 2 Stromkreise in immer gleichbleibendem Zeitintervall nacheinander geschlossen und geöffnet werden können, indem die Nocken bei ihrer Bewegung in der Weise den Schluß und die Oeffnung der Stromkreise betätigen, daß sie zum Stromschluß gegen in Federgehäusen gelagerte stromleitende Stifte drücken und diese solange gegen Platinkontakte pressen, bis die Stifte in einem Ruck vom scharfkantigen Nockenende abgleiten, durch die Spannfedern vom Platinkontakte zurückschnellen und so die Stromkreise öffnen.

Diese Vorrichtung wurde noch ergänzt durch einen dritten Kontakt, der dem einen schon vorhandenen aufgesetzt werden konnte und so beschaffen ist, dass durch den einen Stift allein genau gleich-

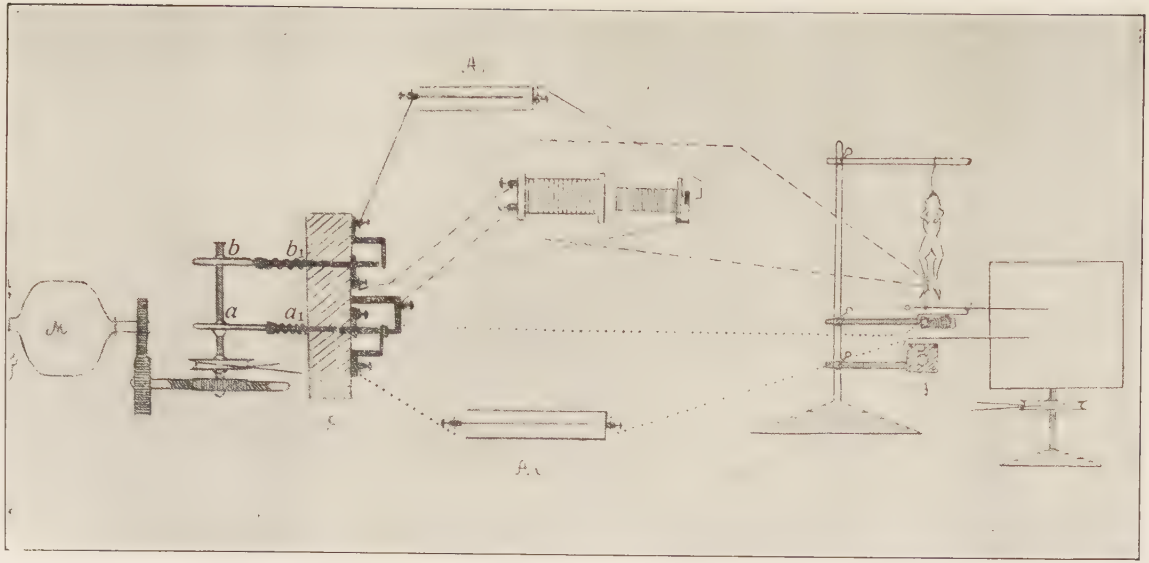

Fig. 4. Schema der Versuchsanordnung.

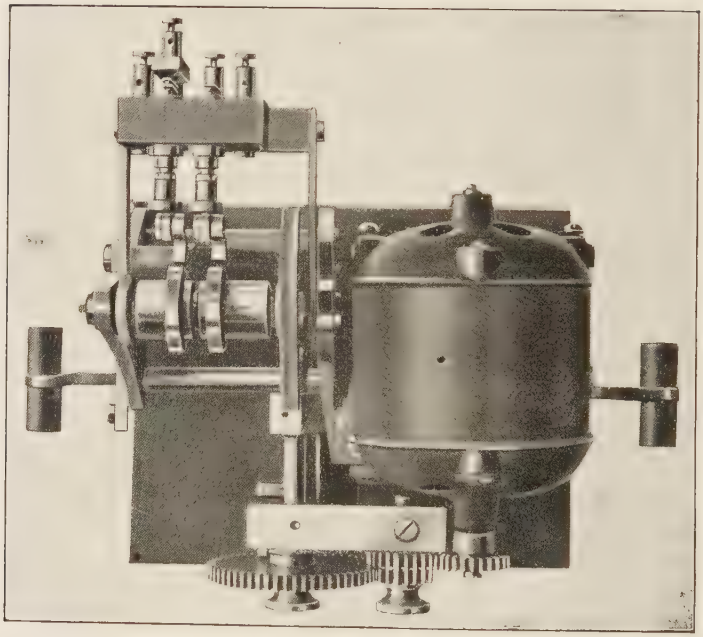

Fig. 5. Schlagwähler.

zeitig 2 Stromkreise geschlossen und geöffnet werden können, und zwar der eine Stromkreis als Nebenschluß der sekundären Spule, der andere Stromkreis als Signalstrom zur Markierung des Reizstromeinfalles. In den Signalstromkreis ist ein Electromagnet eingeschaltet, der so mit dem Schreibhebel der Reflexkurve verbunden ist, dass er bei Stromschluss den Zeichenhebel etwas anhebt, bei Oeffnung wieder fallen läßt, so daß der gleiche Zeichenhebel, der die Reflexbewegung aufzeichnet, auch den Stromeinfall markiert. Zum Verständnis der ganzen Versuchsanordnung diene die schematische Abbildung Figur 4 und statt noch weiterer Erörterungen über die Reizvorrichtung die photographische Abbildung des Schlagwählers, wobei auf Fig. 5 verwiesen sei.

Der ganze Vorgang verläuft so: Durch den Nocken a wird der Nebenschluß in der Induktionsrolle und der Signalstrom gleichzeitig geschlossen, dann schließt der Nocken b den primären Strom, worauf der Unterbrecher des Induktoriums mit möglichst hoher Frequenz von selbst anspringt, dann gleitet der Stift a_1 vom Nocken a, öffnet Nebenschluß und Signalstrom, wonach der Zeichenhebel sinkt und den Zeitpunkt des Reizeinfalles verzeichnet. Der primäre Strom ist durch den Nocken b noch geschlossen, der Induktionsstrom kann nunmehr als Reiz einwirken, dann gleitet der Stift b_1 vom Nocken b, wodurch der primäre Strom geöffnet und die Reizwirkung beendet wird.

Um die Aufschreibung der Reflexkurve in ein

unveränderliches zeitliches Zwangsverhältnis zur Reizdauer zu bringen, wird die Schreibtrommel von der Achse des Schlagwählers aus angetrieben. Dies war notwendig, weil der elektrische Antrieb des Schlagwählers entsprechend den Schwankungen im Stromnetz nicht mit konstanter Geschwindigkeit arbeitete. Der Zeitwert der Abscisse wird durch eine Jaquet'sche Sekundenuhr, auf $^1/_5$ Sekunden gestellt, ermittelt.

Die zu diesen Versuchen verwendeten Reflexfrösche wurden wie früher vorbereitet, mittels eines durch die Schnauze geführten Fadens am Stativ aufgehängt, und der Schreibhebel mittels Faden an den einen Fuß, an dem die Reizelektroden in Form von Lamettafäden an der Haut über dem Fußgelenk angelegt waren, geknüpft. Die ganze Schreibvorrichtung war an einem Zimmermann'schen Stativ aufgebaut und konnte daher leicht gehoben und gesenkt werden, um auf verschiedenen Höhen der Trommel zu schreiben.

Das graphische direkte Ergebnis zweier Versuche ist durch die Originalkurven Abbildungen 6 und 7 wiedergegeben, zu deren Erklärung das Schema in Figur 8 dienen soll.

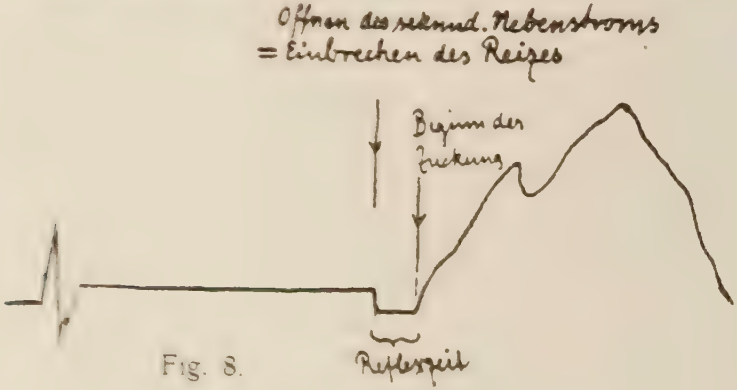

Fig. 8.

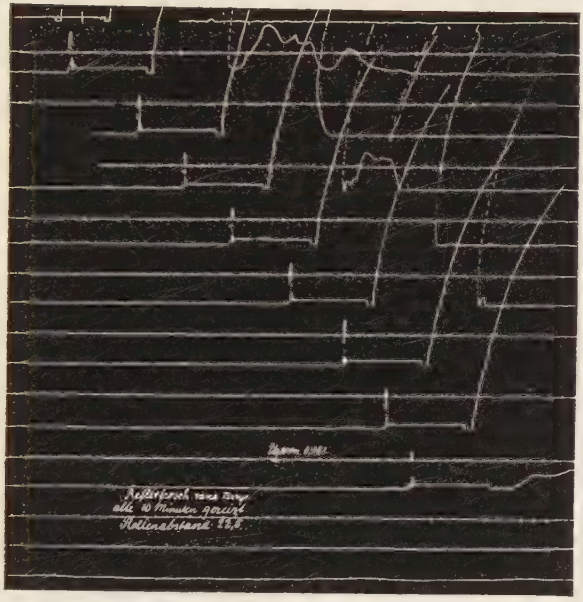

Fig. 6.

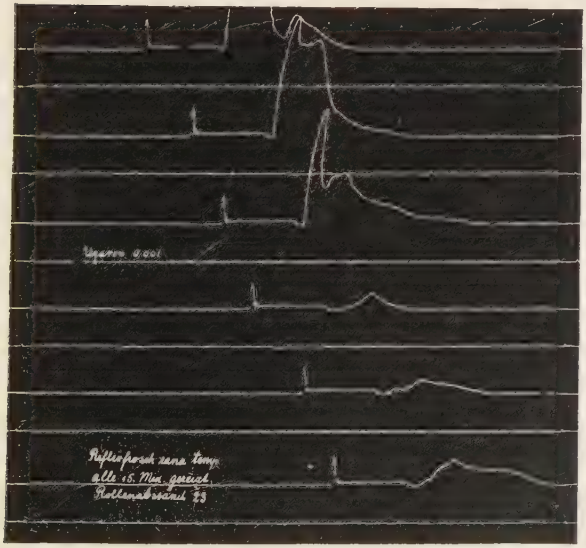

Fig. 7.

Die Auswertung der Zeiten auf der Abscisse erfolgte mittels des von Jaquet angegebenen Kurven-Analysators.

Weitere bei allen Versuchen gleichbleibende Versuchsdaten sind: Belastung des Zeichenhebels an der Achse mit 50 g, Vergrößerung durch den Hebel 1 : 2. Der Rollenabstand des Induktoriums ist bei jedem einzelnen Versuche so ausprobiert worden, daß der Reiz sicher einen Reflex auslöste, ohne aber direkt erregend auf die Muskeln des gereizten Beines zu wirken.

Dagegen war die Reizdauer bei allen Versuchen durch die Stellung der Nocken unveränderlich gegeben und betrug ungefähr 0,02 Sekunden.

In der Hauptsache sind diese Versuche nur dazu da, um den zeitlichen Ablauf der Reflexe unter der Uzaronwirkung festzustellen. Sie lassen aber auch deutlich in ihrem kurvischen Ergebnis noch etwas weiteres erkennen, nämlich die Stärke des Reflexes, ausgedrückt in der Hubhöhe der Reflexzuckung. Denn auf allen Kurven ist übereinstimmend, wie auch in den Belegkurven (Fig. 6 u. 7) ersichtlich, mit der Verkürzung der Reflexzeit eine ganz bedeutende Zunahme der Zuckungshöhe meist um ein vielfaches zu sehen.

Zur Bestimmung der Reflexzeit sind eine größere Anzahl von Versuchen angestellt worden, von denen ich aber nur zwei in ihren Originalkurven und ferner auch nur zwei weitere in ihrem rechnerischen Ergebnis in ein Ordinatensystem eingetragen aufführen

will, wobei auf der Abscisse die einzelnen Reflexversuche ohne Rücksicht auf ihre zeitliche Folge in gleichen Abständen, auf der Ordinate die jeweilige Reflexzeit in 100stel Sekunden aufgetragen wird.

Versuch 46.

Versuchstier: gut erholter Reflexfrosch, rana temp. 48 g männl.

Gereizt wurde mit dem Rollenabstand 21 alle 10 Minuten. Bevor das Tier Uzaron bekam, wurden immer erst eine ganze Reihe Reizversuche gemacht, von denen ich bei der rechnerischen Zusammenstellung aber nur die 4 letzten verwerte. Frosch bekommt zweimal zu verschiedenen Zeiten Gaben von je 0,001 g Uzaron. Das Ergebnis siehe in Fig. 9.

Versuch 47.

Versuchstier: Gut erholter Reflexfrosch, rana temp. 34,°. Alle 15 Minuten gereizt mit Rollenabstand 22. Frosch bekommt zweimal zu verschiedenen Zeiten Gaben von je 0,001 g Uzaron. Das Ergebnis siehe in Fig. 10.

Versuch 48.

Versuchstier: Gut erholter Reflexfrosch rana tempor. männl. 35,°. Alle 10 Minuten gereizt mit Rollenabstand 22,5. Uzarongabe 0,001 g. Siehe Fig. 6.

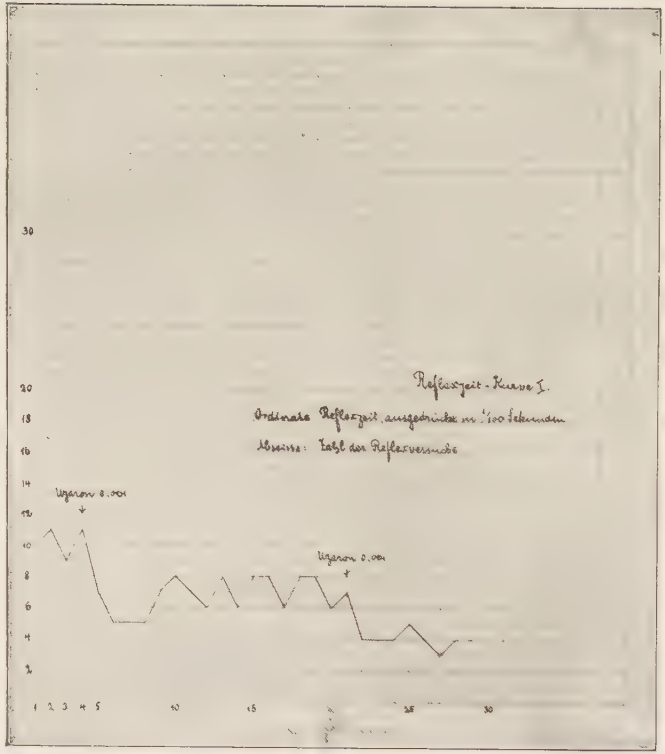
Reflexzeit - Kurve I.
Ordinate: Reflexzeit, ausgedrückt in 1/100 Sekunden
Abscisse: Zahl der Reflexversuche
Uranon 0,001
Uranon 0,001

Fig. 9.

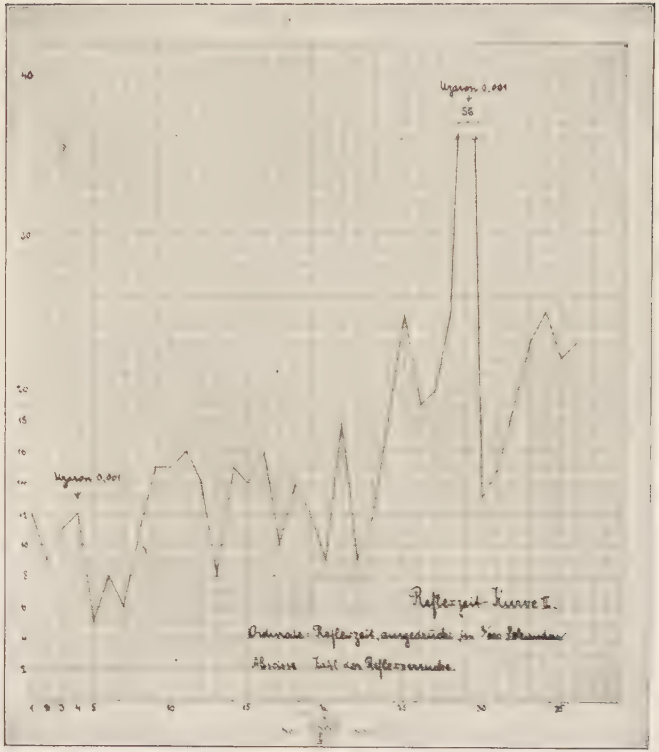
Uranon 0,001
56
Uranon 0,001
Reflexzeit-Kurve II.
Ordinate: Reflexzeit, ausgedrückt in 1/100 Sekunden
Abscisse: Zahl der Reflexversuche.

Fig. 10.

Versuch 49.

Versuchstier: Gut erholter Reflexfrosch rana tempor. weibl. 37,0. Alle 15 Minuten gereizt mit Rollenabstand 23. Uzarongabe 0,001 g. Siehe Fig. 7.

Aus den vorstehenden Versuchen geht eindeutig eine ganz beträchtliche Verkürzung der Reflexzeit unter der Uzaronwirkung hervor.

Im Versuche 46 tritt die Verkürzung der Reflexzeit nach der Uzarongabe für längere Dauer in die Erscheinung und wird durch eine erneute Gabe noch bedeutend verkürzt.

Bei Versuch 47 ist die Dauer der Reflexzeitverkürzung nicht so anhaltend, wie überhaupt dieses Versuchstier außerordentlich große Schwankungen in der Dauer der Reflexzeit aufweist. Doch bewirkt hier die zweite Uzarongabe eine ganz außerordentliche Verkürzung der Reflexzeit, nämlich von 0,56 Sekunden auf 0,13 Sekunden. Dieser Verkürzung folgte aber auch sehr bald eine Verlängerung.

Bei den in den Originalkurven, Fig. 6 und 7, wiedergegebenen Versuchen ist die bedeutende Verkürzung der Reflexzeit nach Eingabe von Uzaron ohne weiteres ersichtlich. Bemerkt sei noch, daß die Kurven von unten nach oben zu lesen sind.

Soll die Wirkung des Uzarons auf den Reflexvorgang beim Frosch nochmals im Zusammenhang

[illegible] sich aus den verschiedenen [illegible] folgende Tatsachen:

1) Steigerung der Beweglichkeit,
2) Verminderte Ermüdbarkeit,
3) Erniedrigung der Reizschwelle und der Reizzeit bei Säureversuchen,
4) [illegible] der Reflexzeit mit gesteigerter Reflexbewegung*).

*) [illegible] der Reflexzeit zweifellos ist, [illegible] es doch einer Erörterung, ob die beiden Erscheinungen nicht etwa nur eine [illegible] sind. Denn es ist [illegible] der Umfang der [illegible] des Reizes. Bei [illegible] ist aber überall die [illegible] bedeutend über der [illegible] daß dieser Reiz [illegible] als wesentlich stärkerer [illegible] zur Deutung kommt, womit [illegible] als eine Sonder- [illegible] sondern eben auch nur als [illegible] gesteigerter Reflexerregbarkeit zu [illegible].

Die lähmende Wirkung des Uzarons.

Die Frage, ob das Uzaron neben seiner direkt motorisch erregenden und Reflexerregbarkeit steigernden Wirkung, neben der krampfmachenden Wirkung auch noch einen unmittelbar zentral lähmenden Einfluß geltend macht, konnte schon bejaht werden.

Allerdings könnte die bei gewissen Dosen auftretende Lähmung auch veranlaßt sein durch die durch die Krämpfe und die gesteigerte Erregbarkeit bedingte Erschöpfung des Nervensystems; ich sah aber regelmäßig nach sehr großen Gaben vollständige Lähmung auftreten auch ohne vorausgehendes Erregungsstadium, ohne Krämpfe. Es trat hier die Lähmung sehr schnell ein und zwar bevor ein wesentliches Nachlassen der Herzaktion sichtbar wurde.

Wo aber am Zentralnervensystem greift die lähmende Wirkung des Uzarons an?

Bei Applikation des Uzarons auf das durch Trepanation freigelegte Gehirn zeigten sich bei höherer Konzentration (mindestens 1%) bereits Lähmungserscheinungen; wohl waren durch starke Reize noch Bewegungen an dem Frosch auszulösen, aber spontan machte das Tier keine Bewegungen mehr, es lag schlaff da. Dieser lähmenden Wirkung auf das Großhirn entspricht das Verhalten des Rückenmarks gegen Uzaron. Denn Lähmung wurde gesehen, wenn 1 und 2%ige Uzaronlösung auf das Rückenmark gebracht wurde.

Darauf folgt das Hinterhirn und Rückenmark dieser Tiere gelähmt werden. Dabei scheint aber das Gehirn der empfindlichere Teil zu sein. Ob es sich um sensible oder um motorische Lähmung oder um beides zugleich handelt, soll hier unerörtert bleiben.

Die Beziehungen der Uzaronwirkung zu einzelnen Bestandteilen.

Uzaron ist seiner ganzen Darstellung nach ein Gemisch wirksamer Substanzen, und die Frage daher von großem pharmakologischen Interesse, wie die beobachteten Wirkungen etwa an die einzelnen bisher isolierten Uzaronbestandteile geknüpft sind.

Aus dem Uzaron ist von Gürber und Hennig das schön krystallisierende Glykosid Uzarin rein dargestellt worden. Von diesem haben einige orientierende Versuche ergeben, daß es auf das Zentralnervensystem nur lähmende Wirkungen hat. Ein weiterer Bestandteil ist nach seiner Reindarstellung in Wasser fast unlöslich und daher ohne pharmakologische Wirkung. Der Rest des Uzarons nach Isolierung der krystallisierenden Stoffe zeigt nur die volle krampfmachende und reflexerregbarkeitsteigernde Wirkung. Die Reindarstellung eines derartig wirkenden Stoffes ist bis jetzt noch nicht gelungen.

Für diese Tatsachen mögen folgende Versuche als Beleg dienen:

Versuche mit Uzarin.

Versuch 50.

Rana temp. männlich 42,0 bekommt um 10^{50} subkutan 0,01 g Uzarin in Ringer gelöst. Schon wenige Minuten nachher sitzt das Tier ruhig da.

11^{10} h sinkt nach vornüber.

11^{15} kann sich nicht mehr aus Rückenlage umdrehen. Herz schlägt langsam in Gruppen.

1 h status idem.

3 h keine Herzaktion und Atmung mehr festzustellen.

5 h exitus — Herz in Diastole. Injektionsfl. resorbiert.

Versuch 51.

Rana temp. 47,5 weiblich.

5^{30} erhält 0,005 g Uzarin. Das Tier springt anfangs noch umher, scheint aber bald zu ermüden.

6^{30} liegt der Frosch schlaff dem Teller auf, kann sich nicht mehr aus der Rückenlage befreien. Herzaktion langsam, unregelmäßig.

8 h status idem. Das Tier zeigt noch schwache Reflexe, zieht das passiv extendierte Bein noch an.

Am anderen Morgen ist das Tier tot. — Sektion ergibt Herz in Diastole. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

Versuch 52.

Rana temp. 38,3 männlich, bekommt um 11^{50} 0,002 g Uzarin.

12 h Frosch sitzt ruhig da. Herzaktion regelmäßig (29).

12^{30} kann sich nicht mehr aus Rückenlage befreien. Pupillen groß, reagieren schwach auf direktes Sonnenlicht.

4^{15} status idem. Das Herz schlägt sehr schwach.

Am 2. Tage 10^{20} Frosch scheint etwas erholt, kann sich aber noch nicht selbst aus der Rückenlage befreien. Herzaktion regelmäßig 34 p. m.

2 h Frosch dreht sich selbständig aus der Rückenlage um; springt auch wieder umher, ermüdet aber sichtlich sehr rasch.

Am 3. Tage abends scheint der Frosch völlig erholt.

Am 4. Tage abends exitus.

Versuch 53.

Rana temp. weiblich 32,0 bekommt um 10 h 0,001 g Uzarin.

10^{15} Frosch sitzt wie benommen da, reagiert aber auf Reize durch Umherspringen.

11 h Frosch sitzt mit vornübergesunkenem Oberkörper da. Vordere Extremitäten liegen flach dem Teller auf.

12 h erträgt Rückenlage. Herzaktion regelmäßig 31 p. m.

6 h Frosch macht noch immer einen benommenen Eindruck.

Anderen Tages 10 h erscheint das Tier erholt, ist zwar nicht sehr erregbar, reagiert aber doch auf Reize und dreht sich gewandt aus Rückenlage um. Am 4. Tage nichts auffälliges an dem Tier zu bemerken. Versuch abgebrochen.

Versuch 54.

Rana temp. 48,5 männlich.

10 h erhält 0,002 g Uzarin.

10^{45} Frosch sitzt ruhig da, leicht vornübergeneigt. Herzaktion und Atmung regelmäßig. Besondere Erscheinungen kamen bei dem Tiere weder an diesem noch an den folgenden Tagen zur Beobachtung.

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, ist wohl das Glykosid Uzarin als der die zentrale Lähmung bewirkende Körper anzusprechen. — Der nach genügend großen Quanten Uzaron eintretende Tod ist mit eine Folge der zentralen Lähmung.

Versuche mit den Mutterlaugen der Glycosid-Gewinnung.

Versuch: 75.

Frosch rana temp. 32,5 männlich, erhält um 10 h in die seitlichen Lymphsäcke 0,001 g getrockneten Rückstandes in Ringer gelöst.

10^{30} Frosch springt unaufhörlich unter der Glasglocke umher.

11 h Frosch fällt bei seinen heftigen Sprüngen gegen die Wand der Glasglocke auf den Rücken und macht 2 deutliche heftige klon. Krampfbewegungen, setzt dann sein ruheloses Umherspringen fort.

12 h Tier ist etwas ruhiger, sitzt aber straff aufgerichtet da und reagiert auf äußere Reize durch Umherspringen.

1 h Frosch bekommt plötzlich heftige ton. und klon. Krämpfe, die 20 Minuten dauern.

2 h Frosch liegt in Starrkrampf unter der Glasglocke, von Zeit zu Zeit laufen über den ganzen Körper fibrilläre Muskelzuckungen.

4 h Tier sitzt wie benommen da, zeigt aber keinerlei Lähmungserscheinungen.

6 h status idem.

8 h status idem; reagiert schwach auf Drehen des Tellers.

Am anderen Morgen um 9 h fällt bei dem Tiere noch eine gewisse motor. Unruhe auf, die den ganzen Tag anhält.

Am 3. Tage, nachdem keinerlei Lähmungserscheinungen aufgetreten sind, wird das Tier getötet. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

Versuch: 58.

rana temp. 38 g männlich, erhält um 9 h 0,0[illegible] getrockneten Rückstandes der Glykosidgewi[illegible]

10 h Frosch sitzt straff aufgerichtet [illegible] auf Drehen des Tellers durch heftige[illegible]

10[30] Frosch springt fortwä[illegible] der Glasglocke umher.

11 h status idem.

11^{30} die motorische Unruhe des Tieres hat nachgelassen. Das Tier sitzt straff aufgerichtet in sichtlich erhöhtem Tonus auf dem Teller.

12^{10} mehrmalige kurze Zuckungen der hinteren Extremitäten.

2 h Frosch macht den Eindruck der Uebererregbarkeit, reagiert auf jede Erschütterung des Tellers durch Umherspringen.

In diesem leicht erregbaren Zustand bleibt das Tier bis gegen 10 h abends. Am anderen Tage macht das Tier einen lebhaften frischen Eindruck, zeigt aber sonst keine Besonderheit, auch im Verlauf des ganzen Tages nicht.

Abends 9 h Versuch abgebrochen. Tötung des Tieres. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

Deutlich tritt in den letzten beiden Versuchen zu Tage, daß in den Mutterlaugen, aus denen das Uzarin isoliert wurde, die erregbarkeitsteigernde, die erregende und die krampfmachende Komponente enthalten ist.

Zusammenfassung.

Bezüglich der neurotropen Wirkung des Uzarons auf das animalische System, die nächst der wohl noch größeren Affinität dieses Arzneimittels gegen das sympathische Nervensystem im Vordergrund der vielseitigen Wirkungsphänomene des Mittels zu stehen scheint, läßt sich das Ergebnis meiner Untersuchungen folgendermaßen zusammenfassen:

Uzaron wirkt auf das Zentralnervensystem und zwar

1) erregend, indem es direkt motorische Neurone in Erregung versetzt, wie in den unkoordinierten klon. Bewegungen und in den fibrillären Muskelzuckungen zum Ausdruck kommt.

2) erregbarkeitsteigernd, ausgedrückt in Erniedrigung der Reizschwelle, Verkürzung der Reizzeit und der Reflexzeit, verbunden mit gesteigerter Reflexbewegung.

3) lähmend, indem es die Reflexerregbarkeit herabsetzt, vielleicht auch durch direkte Lähmung der motor. Neurone.

4) Die erregende Wirkung ist die vorherrschende, die lähmende Wirkung tritt erst bei großen Dosen ein.

5) Die Angriffspunkte für die erregende Wirkung liegen hauptsächlich im Krampfzentrum des verlängerten Marks, im Mittelhirn und für die fibrillären Zuckungen in den motor. Vorderhornganglien.

6) Die Reflexerregbarkeit steigernde Wirkung ist wohl in der Hauptsache an die Hinterhörner des Rückenmarks zu verlegen. Inwieweit dabei auch Erregbarkeitsteigerung der motor. Neurone mitspielt, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen.

7) Der Angriffspunkt für die lähmende Wirkung dürfte das ganze Zentralnervensystem sein.

8) Die erregende Wirkung des Uzarons geht von anderen Stoffen aus als die lähmende.

9) Die lähmende Wirkung ist durch das krystallisierende Glykosid Uzarin repräsentiert. Die wesentlich tötliche Wirkung des Uzarons ist an das Uzarin geknüpft.

10) Für die erregende Wirkung lassen sich z. Z. noch keine isolierten Stoffe namhaft machen, ebensowenig ist es möglich, mit Sicherheit zu sagen, ob die direkt erregende und die die Erregbarkeit steigernde Wirkung an dieselben oder an verschiedene Stoffe gebunden ist.

Die in der ärztlichen Praxis beobachtete tonisierende und belebende Wirkung des Uzarons findet in den vorliegenden Versuchen durchaus ihre experimentelle Stütze.

Zum Schluß dieser Arbeit spreche ich meinem hochverehrten Chef Herrn Professor Dr. med. et phil. A. Gürber, wie auch Herrn Professor Dr. Frey für die liebenswürdige Anleitung und Unterstützung meinen aufrichtigen Dank aus.

Literaturverzeichnis.

1. *Gürber,* Ueber Uzara, ein neues organatrop wirkendes Antidiarrhoicum (Münchener Mediz. Wochenschrift Nr. 40. 1911).
2. *Allert,* Ein neues organotrop wirkendes Antidiarrhoicum (Aerztliche Zentralzeitung, Wien Nr. 48. 1911).
3. *Müller,* Bericht über Uzara (Münchener Medizin. Wochenschrift Nr. 5. 1912).
4. *Hirz,* Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Uzaron und Opium (Münchener Med. Wochenschrift Nr. 40, 1913).
5. *Waldow,* Uzara, ein neues Heilmittel bei Darmerkrankungen (Archiv für Schiffs- u. Tropenhygiene. Bd. 17. 1913)
6. *Wieland,* Ueber die Ruhrepidemie in Groß-Rosen (Schles. Aerzte-Korrespondenz Nr. 13. 1912).
7. *Waldow* und *Gühne,* Erfahrungen mit Uzara bei Dysenterie. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene. 2. Märzheft 1912.
8. *Loening,* Uzara in seiner Wirkung auf den überlebenden Darm und auf überlebende Blutgefäße Vortrag, gehalten auf der 83. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Karlsruhe am 28. 9. 1911.
9. *Frey,* Aerztlicher Verein Marburg Münchener Med. Wochenschrift 1913. Nr. 8.
10. *Hirz,* Therapeut. Erfahrungen über Uzara. Münchener Med. Wochenschrift. Nr. 40. 1912.
11. *Hirz,* Untersuchungen am überlebenden Darm mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung von Uzaron. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 74. 1913.

12. *A. Gürber* und *E. Frey,* Wirkung von Uzara auf den Blutdruck. Archiv für experiment. Path. und Pharmakol. Bd. 75. 1914.

13. *Hermann,* Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. Berlin, Verlag August Hirschwald.

14. *Sommer,* Wirkung von Uzaron auf den quergestreiften Froschmuskel (Inauguraldissert. Marb. 1913).

15. *Luchsinger,* Zur Kenntnis der Funktionen des Rückenmarks. (Pflügers Archiv, Bd. XVI. 1878).

16. *Poulsson,* Ueber die lähmende Wirkung des Strychnins (Archiv für exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 26. pag. 22).

17. *Prévost* u. *Batelli,* Travaux du laberatoire de physiol. de Genève, 1894 Bd. V.

18. *Samoya,* Travaux du laborat. de physiol. de Genève, 1903 Bd. IV.

19. *Heubel,* Das Krampfzentrum des Frosches (Pflügers Archiv Bd. IX.).

20. *Hougthon* u. *Muirhead,* Med. News. 1895.

21. *Türck,* Zeitschrift der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien 1851. 7. Jahrgang, pag. 189.

22. *Goltz,* Beiträge zur Lehre von den Funktionen der Nervenzentren des Frosches. Berlin 1869.

23. *Ecker,* Die Anatomie des Frosches (Braunschweig, Verlag Vieweg & Sohn).

Lebenslauf.

Am 29. August 1883 wurde ich, *Eduard Heinrich Theys*, Sohn des Oberlandesgerichtsrats *Wilhelm Theys* nnd seiner Ehefrau *Seline* geb. Schwarz zu Bielefeld geboren. Nach Versetzung meines Vaters nach Hamm besuchte ich nach entsprechender Vorbildung dort das Gymnasium, das ich Ostern 1902 mit dem Einjährigen-Zeugnis verließ, um Apotheker zu werden. Nach dreijähriger Lehrzeit in Brandenburg/Havel bestand ich in Potsdam die pharmazeutische Vorprüfung und war dann in verschiedenen Apotheken als Gehilfe tätig. Herbst 1906 bezog ich zum pharmazeutischen Studium die Universität Straßburg. Während dreier Semester bereitete ich mich privatim auf die Reifeprüfung vor, die ich 1908 am Archigymnasium zu Soest i. Westf. bestand. Ich studierte darauf Medizin in Marburg und Kiel. Das Physikum bestand ich S.-S. 1911 in Marburg, ebendort auch das Staatsexamen im S.-S. 1913. Vom 1. Juni bis zum 1. Dezember war ich als Medizinalpraktikant im pharmakolog. Institut der Universität Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Kiel die Professoren:

Heller, Anschütz, Lüthje, Klingmüller, Hoehne, Stoeckel, Baum, Michaud, Göbell;

in Marburg die Professoren:

A. Meyer, Diels, Korschelt, Richarz, Zincke, Schenck, Kutscher, Gasser, Disse, Zumstein, Brauer, Matthes, Bruns, Kleinschmidt, Hürter, Kirchheim, König, Hecker, Heyde, Hohmeyer, Schöne, Gürber, Bach, Bielschowsky, Krauß, Ostmann, Zangemeister, Rieländer, Esch, Benecke, Schmidt, Berblinger, Bonhoff, Hildebrand, Tuczek, Jahrmärker.